



RENATA FURLANI COTRIM

**“FATORES PREDITIVOS DE QUALIDADE  
DE SONO DE PACIENTES SUBMETIDOS  
A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS”**

Campinas

2013



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENFERMAGEM**

**RENATA FURLANI COTRIM**

**“FATORES PREDITIVOS DE QUALIDADE DE SONO  
DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE  
DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS”**

Tese de doutorado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de  
Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas para obtenção  
do título de Doutora em Enfermagem

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Filomena Ceolim**

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA  
RENATA FURLANI COTRIM E ORIENTADA PELA  
PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup>. MARIA FILOMENA CEOLIM

---

Assinatura da Orientadora

**Campinas**

**2013**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F978f Furlani Cotrim, Renata, 1979-  
Fatores preditivos de qualidade de sono de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas / Renata Furlani Cotrim. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Maria Filomena Ceolim.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Enfermagem.

1. Sono. 2. Cuidados de enfermagem. 3. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. 4. Hospitalização. I. Ceolim, Maria Filomena, 1962-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Enfermagem. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Predictors of sleep quality in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation

**Palavras-chave em inglês:**

Sleep

Nursing care

Hematopoietic stem cell transplantation

Hospitalization

**Área de concentração:** Enfermagem

**Titulação:** Doutora em Enfermagem

**Banca examinadora:**

Maria Filomena Ceolim [Orientador]

Luiz Silveira Menna Barreto

Renata Cristina de Campos Pereira Silveira

Edinêis de Brito Guirardello

Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

**Data de defesa:** 18-10-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Enfermagem

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

RENATA FURLANI COTRIM

Orientador (a) PROF(A). DR(A). MARIA FILOMENA CEOLIM

**MEMBROS:**

1. PROF(A). DR(A). MARIA FILOMENA CEOLIM



2. PROF(A). DR(A). LUIZ SILVEIRA MENNA BARRETO



3. PROF(A). DR(A). RENATA CRISTINA DE CAMPOS PEREIRA SILVEIRA



4. PROF(A).DR(A). EDINÊIS DE BRITO GUIARDELLO



5. PROF(A).DR(A). TÂNIA APARECIDA MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO



Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas

Data: 18 de outubro de 2013



---

**Fatores preditivos de qualidade de sono de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Os distúrbios de sono estão presentes nos seguimentos de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e fazem parte de um conjunto de sintomas que vêm associados ao decréscimo da qualidade de vida. Permanecer em um ambiente hospitalar pode precipitar o surgimento destes distúrbios. Este estudo destinou-se à avaliação da qualidade de sono de pacientes com câncer hematológico submetidos ao TCTH, no intuito de identificar fatores preditivos de qualidade de sono antes da realização do transplante (primeira etapa), durante a hospitalização (segunda etapa) e após a alta hospitalar (terceira etapa). O estudo foi realizado em um hospital público do interior do estado de São Paulo. Participaram 47 portadores de câncer hematológico que atenderam aos critérios do estudo. Os dados foram coletados por meio dos seguintes instrumentos: Questionário de Caracterização – Aspectos Sócio-Econômicos, Demográficos e Clínicos; Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR); instrumento de qualidade de vida Short Form-12 (SF-12), Diário de Sono (DS) e escala de fadiga. Dosagens de interleucina-6 e proteína-C reativa foram obtidas durante a hospitalização. Os dados foram submetidos a testes estatísticos não-paramétricos e a análises de regressão logística e linear. O sono de má qualidade predominou nas três etapas do estudo atingindo pior pontuação durante a hospitalização. Verificou-se associação do sono de má qualidade à presença de fadiga na primeira e na segunda etapa do estudo e melhor avaliação do componente físico (PCS) do SF-12 em sujeitos com sono de boa qualidade nas três etapas do estudo. Na primeira etapa, o sono de má qualidade foi predominante em indivíduos do sexo feminino e, na terceira etapa, observou-se uma tendência à associação do sono de má qualidade à idade igual ou superior a 40 anos. Nestas duas etapas, o sono de má qualidade associou-se, ainda, ao diagnóstico de mieloma e ao TCTH autólogo, achado contrário ao verificado em outros estudos. Na hospitalização, a prestação de assistência pela equipe de saúde e a necessidade de usar o banheiro foram as principais causas de interrupção do sono noturno. Verificou-se melhor padrão de sono depois da enxertia de neutrófilos em relação ao período anterior à enxertia, no qual as dosagens de PCR e do número de sinais e sintomas foram mais elevados. Não foi verificada variação significativa na dosagem de interleucina-6. Em T5, momento anterior à enxertia, o número de sinais e sintomas explicou 28% da variação da qualidade de sono.

Os sujeitos com maior número de cochilos demonstraram maior necessidade de sono noturno e pior avaliação da qualidade de sono durante à hospitalização. Pertencer ao sexo feminino aumentou em quase 20% a chance de sono de má qualidade na primeira etapa do estudo e, na terceira etapa, a cada um ponto (1,0) de aumento no componente físico (PCS) e mental (MCS) de qualidade de vida, a chance de má qualidade de sono diminuiu, respectivamente, em 15% e 18%. Este estudo destaca a importância de adotar medidas que garantam um sono de boa qualidade na fase aguda do transplante, sobretudo durante a hospitalização, no intuito de minimizar o impacto provocado pelo TCTH na vida dos sujeitos.

**Palavras-chave:** sono, cuidados de enfermagem, transplante de células-tronco hematopoiéticas, hospitalização.

**Linha de Pesquisa:** Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem



---

**Predictors of sleep quality in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation**

Sleep disturbances are present in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and are part of a set of symptoms have been associated with decreased quality of life. Staying in a hospital setting may precipitate the onset of these disorders. This study aims to evaluate the quality of sleep in patients with hematological cancer undergoing HSCT, in order to identify predictors of sleep quality prior to transplantation (first stage), during hospitalization (second stage) and after discharge (third stage). The study was conducted in a public hospital in the state of São Paulo. Participants 47 patients with hematological cancer who met the study criteria. Data were collected using: Characterization Questionnaire - Socio-Economic, Demographic and Clinical; Index Pittsburgh Sleep Quality (PSQI-BR); quality of life Short Form-12 (SF-12), Sleep Diary (SD) and fatigue scale. Interleukin-6 and C-reactive protein doses were obtained during hospitalization. The data were subjected to non-parametric statistical tests and logistic and linear regression analyzes. The poor sleep predominated in the three stages of the study reaching worst score during hospitalization. An association of poor sleep and presence of fatigue was verified in the first and second stage of the study, and evaluation of the best physical component (PCS) of the SF-12 between subjects with good sleep quality in the three stages of the study. In the first stage, the poor quality of sleep was predominant in females and, in the third stage, there was a tendency for the association of poor sleep and age (greater than 40 years). In these two steps, the poor sleep was associated also to the diagnosis of myeloma and autologous HSCT, a opposed finding to that observed in other studies. During hospitalization, the care provision and the need to use bathroom were the main causes of nocturnal sleep disruption. Better sleeping pattern was verified after engraftment. Before engraftment, CRP dosages and the signs and symptoms number were higher. Variation in the interleukin-6 dose was not significant. At T5, prior to engraftment, the number of signs and symptoms explained 28% of the variation in quality of sleep. The subjects with the highest number of naps showed greater need for nocturnal sleep and worse sleep quality assessment during hospitalization. Being female increased by almost 20% chance of poor sleep in the first stage of the study and, in the third step, each point (1.0) increase in physical component (PCS) and mental (MCS) of quality of life,

the chance of poor sleep quality decreased, respectively, 15% and 18%. This study highlights the importance of adopting measures that guarantee a good quality sleep in the acute phase of transplantation, particularly during hospitalization, in order to minimize the impact caused by HSCT in subjects' lives.

**Key-words:** Sleep, nursing care, hematopoietic stem cell transplantation, hospitalization.

<i>Dedicatória</i> .....	<i>xiii</i>
<i>Agradecimentos</i> .....	<i>xv</i>
<i>Epígrafe</i> .....	<i>xvii</i>
<i>Lista de Figuras</i> .....	<i>xix</i>
<i>Lista de Gráficos</i> .....	<i>xxi</i>
<i>Lista de Quadros e Tabelas</i> .....	<i>xxiii</i>
<i>Lista de Abreviaturas</i> .....	<i>xxvii</i>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>3</b>
1.1 O câncer no Brasil .....	3
1.2 O ciclo vigília/sono na visão da cronobiologia .....	3
1.3 Considerações sobre o sono .....	4
1.4 Alterações hematológicas.....	7
1.5 O sono e o transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	11
1.6 A qualidade de vida relacionada ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	15
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
3.1 Objetivo Geral .....	27
3.2 Objetivos Específicos.....	27
<b>4. HIPÓTESES</b> .....	<b>31</b>
<b>5. MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
5.1 Tipo de Pesquisa .....	35
5.2 Local da Pesquisa.....	35
5.2.1 Descrição do local de pesquisa e dinâmica de funcionamento.....	35
5.3 Sujeitos .....	37
5.3.1 Critérios de inclusão .....	38
5.3.2 Critérios de exclusão .....	38
5.4 Aspectos Éticos .....	39
5.5 Instrumentos de Coleta de Dados .....	39
5.5.1 Questionário de Caracterização (QC) .....	39
5.5.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR).....	40
5.5.3 Short Form-12 (SF-12).....	40
5.5.4 Diário de Sono (DS).....	41
5.5.5 Escala de Fadiga .....	42
5.6 Procedimento de Coleta de Dados .....	42
5.7 Análise de Dados.....	45
5.7.1 Definição das Variáveis .....	45
5.7.2 Análise estatística dos dados .....	52
5.8 Modelo Operacional.....	54
5.9 Estudo Piloto .....	54
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>59</b>
6.1 Apresentação dos resultados .....	59
6.2 Composição da amostra.....	59
6.3 Caracterização dos sujeitos quanto a aspectos sócio-econômicos e demográficos .....	60
6.4 Caracterização dos sujeitos quanto a aspectos do transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	62
6.5 Primeira etapa do estudo.....	67
6.5.1 Caracterização dos sujeitos antes da hospitalização.....	67
6.5.2 Fatores preditivos de qualidade de sono na primeira etapa do estudo.....	69

6.6	Segunda etapa do estudo.....	70
6.6.1	Caracterização dos sujeitos durante a hospitalização .....	70
6.6.2	Características do sono e marcadores do processo inflamatório .....	73
6.6.3	Comparação entre as características do sono antes e depois da enxertia de neutrófilos .....	77
6.6.4	Características do sono e complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	79
6.6.5	Fatores de interrupção do sono noturno e cochilos diurnos.....	79
6.6.6	Actogramas.....	81
6.6.1	Fatores preditivos de qualidade de sono na segunda etapa do estudo.....	87
6.6.2	Fatores preditivos das características do sono na segunda etapa do estudo .....	89
6.7	Terceira etapa do estudo .....	89
6.7.1	Caracterização dos sujeitos no retorno ambulatorial .....	89
6.7.2	Fatores preditivos de qualidade de sono na terceira etapa do estudo.....	93
6.8	Comparação da qualidade de sono, qualidade de vida e intensidade da fadiga nas três etapas do estudo .....	95
<b>7.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>99</b>
7.1	Considerações sobre a discussão dos resultados .....	99
7.2	Características dos sujeitos: o transplante de células-tronco hematopoiéticas .....	99
7.3	Padrão e qualidade de sono do paciente submetido ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	101
7.4	A relação entre a fadiga e o sono no paciente com câncer .....	104
7.5	A qualidade de sono durante a hospitalização para o tratamento do câncer .....	106
7.6	Fatores de interrupção do sono noturno e cochilos diurnos na unidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas .....	109
7.7	A influência dos tratamentos do câncer nos padrões de sono.....	112
7.8	A influência das complicações relacionadas ao transplante e do uso de medicamentos nas características do sono .....	114
7.9	Fatores preditivos de qualidade de sono.....	117
7.9.1	O gênero feminino e a qualidade de sono.....	117
7.9.2	A relação entre qualidade de sono e qualidade de vida no transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	119
7.9.3	Os marcadores do processo inflamatório e os sinais e sintomas durante a hospitalização .....	120
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>125</b>
<b>9.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>131</b>
9.1	Limitações do estudo e sugestões para trabalhos futuros .....	131
9.2	Sugestões de intervenção .....	132
<b>10.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>139</b>
<b>11.</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>159</b>
	Apêndice 1 - Consentimento Livre e Esclarecido .....	159
	Apêndice 2 - Questionário de Caracterização (QC).....	161
	Apêndice 3 – Diário de Sono (DS) .....	165
<b>12.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>167</b>
	Anexo 1 - Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	169
	Anexo 2 - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR).....	171
	Anexo 3 - Questionário de Qualidade de Vida (SF-12).....	175
	Anexo 4 - Escala de Fadiga .....	179
	Anexo 5 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....	181
	Anexo 6 - Emenda ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	183

Dedico este estudo a todos os pacientes que confiaram suas dores e seus sofrimentos em um momento no qual, apesar de toda a vulnerabilidade, persistiu uma enorme, e sempre presente, esperança de cura.

Sou eternamente grata por me ajudarem a perceber que, quando se tem saúde, os problemas ficam pequenos, as distâncias se tornam menores; que ter saúde é uma dádiva, é que não é preciso perdê-la para se valorizar este bem precioso.



## AGRADECIMENTOS

---

Aos meus pais, Therezinha e Jair, pelo exemplo de perseverança e por serem a estrutura da minha família, que tanto me deu apoio e incentivo.

A toda a minha família, por estar presente ao meu lado, incondicionalmente, nos momentos mais difíceis e mais felizes deste trajeto. Aos meus irmãos, Rosana e Reinaldo, por terem sido meu ombro amigo.

Ao Vítor, pelos momentos de descontração e por me fazer lembrar, a cada nova descoberta, o quanto as pequenas coisas da vida são preciosas.

Aos meus amigos, por compreenderem o meu distanciamento, em especial à Kátia e à Mônica, sempre amigas.

À Thalyta, à Shintia, à Ana Flávia e à Gabriela, pela ajuda na coleta de dados quando a maternidade ainda era algo muito recente para mim.

Aos amigos da Retaguarda e da Cirurgia do Trauma que participaram desta conquista, que me deram apoio e torceram por mim. À Gláucia, à Thaís, à Suziane, à Ieda e à Érica que estiveram presentes no dia da defesa.

À Filomena, orientadora e amiga, que depositou sua confiança em mim e acreditou em minha capacidade para realizar este estudo, apesar de todas as adversidades.

Aos secretários da pós-graduação, Yuri e Saulo, pela disponibilidade em solucionar minhas dúvidas.

Ao estatístico Henrique, por todas as orientações e análises realizadas, pelas sugestões e soluções propostas.

Aos médicos e à toda equipe de enfermagem do ambulatório e da enfermaria de TMO do HC/Unicamp. Ao Dr. Aranha e ao Dr. Afonso, à diretora Vera e à supervisora Ana Paula, por permitirem e autorizarem a realização deste estudo.

À Dra. Heloísa e aos alunos do laboratório de Imunologia, em especial ao Rômulo, pela realização das dosagens das citocinas inflamatórias.

Aos membros da banca, Menna, Renata, Tânia e Edinêis, por contribuírem de maneira grandiosa em áreas tão diversas deste estudo. Por dedicarem seu tempo e pela

gentileza das colocações. Pelos elogios e pelo incentivo! À professora Izilda que, mesmo em sua aposentadoria, leu a pró-forma deste trabalho com muito carinho.

Aos professores e profissionais da saúde que participaram da avaliação do questionário construído para a coleta de dados.

À professora Emília, de Ribeirão Preto, que participou do meu processo de qualificação com sugestões que deram ainda mais consistência à realização deste estudo.

Aos meus professores que, desde a época da graduação, são minha fonte de inspiração para seguir adiante.

Aos paciente para os quais dediquei este estudo.

À psicóloga Gláucia para quem confidenciei as 'pedras' do meu caminho.

A Deus, ao meu anjo da guarda e ao anjo da guarda do Vítor para os quais rezei, todos os dias, pedindo proteção e saúde.

À nossa senhora, que me ajudou a enxergar o que era preciso e que me deu forças para colocar em prática a Oração da Serenidade, epígrafe deste estudo.

Enfim, agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho.

Muito obrigada!



*“Concedei-me Senhor, a serenidade necessária para aceitar as coisas que não posso modificar; coragem para modificar aquelas que posso, e sabedoria para distinguir umas das outras.”*

*(extraída da Oração da Serenidade de Reinhold Niebuhr)*



## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1:</b> Fluxograma da coleta de dados indicando as etapas do estudo. Campinas, 2011-2012.....	<b>43</b>
<b>Figura 2:</b> Número de sujeitos que integraram cada etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>59</b>
<b>Figura 3:</b> Actograma do ciclo vigília/sono do sujeito GSS-07, com representação dos momentos da internação (T1 a T6), enxertia e nadir, em plotagem dupla. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>82</b>
<b>Figura 4:</b> Actograma do ciclo vigília/sono do sujeito AVM-04, com representação dos momentos da internação (T2 a T7), enxertia e nadir, em plotagem dupla. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>83</b>
<b>Figura 5:</b> Actograma do ciclo vigília/sono do sujeito PMS-2, com representação dos momentos da internação (T2 a T7), enxertia e nadir, em plotagem dupla. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>85</b>



## LISTA DE GRÁFICOS

---

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição dos sujeitos segundo a Escala <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – Estado funcional (ECOG). Campinas, SP, 2012.....	<b>60</b>
<b>Gráfico 2:</b> Distribuição dos sujeitos quanto ao diagnóstico do câncer hematológico em função do gênero. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>62</b>
<b>Gráfico 3:</b> Duração, latência e qualidade de sono durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>75</b>
<b>Gráfico 4:</b> Dosagem de PCR, IL-6, número de sinais e sintomas durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>76</b>



## LISTA DE QUADROS E TABELAS

---

<b>Quadro 1:</b> Relação dos diagnósticos do CID-10 relacionados a realização do TCTH. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>38</b>
<b>Tabela 1:</b> Distribuição dos sujeitos quanto a aspectos sócio-econômicos e demográficos. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>61</b>
<b>Tabela 2:</b> Medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos participantes do estudo antes da hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>62</b>
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos sujeitos quanto às características do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>64</b>
<b>Tabela 4:</b> Distribuição dos sujeitos segundo as características do condicionamento. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>65</b>
<b>Tabela 5:</b> Análise descritiva da alocação temporal do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Campinas, SP, 2012.....	<b>66</b>
<b>Tabela 6:</b> Complicações relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) durante a hospitalização dos sujeitos. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>66</b>
<b>Tabela 7:</b> Correlação entre o Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e os componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12), a intensidade da fadiga e a idade dos participantes, na primeira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>68</b>
<b>Tabela 8:</b> Comparação dos escores de qualidade de sono, segundo o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), em função das características demográficas e clínicas na primeira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.	<b>69</b>
<b>Tabela 9:</b> Regressão logística univariada e múltipla para fatores preditivos de qualidade de sono na primeira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>70</b>
<b>Tabela 10:</b> Medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos participantes do estudo durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>71</b>
<b>Tabela 11:</b> Correlação entre o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e os componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12), a intensidade da fadiga e a idade dos participantes, na segunda etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>72</b>
<b>Tabela 12:</b> Comparação entre os escores de qualidade de sono, segundo o	

Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), em função das características demográficas e clínicas na segunda etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	73
<b>Tabela 13:</b> Características do sono e dos marcadores inflamatórios, proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6), durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.....	74
<b>Tabela 14:</b> Correlação entre a dosagem de interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR), o número de sinais e sintomas e as características do sono: resultados significativos e com tendência à significância. Campinas, SP, 2011-2012.....	77
<b>Tabela 15:</b> Comparação das características do sono antes e depois da pega da medula óssea. Campinas, SP, 2011-2012.....	78
<b>Tabela 16:</b> Comparação da dosagem de proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) e o número de sinais e sintomas antes e depois da pega da medula óssea. Campinas, SP, 2011-2012.....	78
<b>Tabela 17:</b> Comparação das características do sono entre os sujeitos, quanto à presença ou ausência de complicações relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Campinas, SP, 2011-2012.....	79
<b>Tabela 18:</b> Comparação das características de sono segundo a presença de cochilos diurnos. Campinas, SP, 2011-2012.....	81
<b>Tabela 19:</b> Regressão logística univariada (odds ratio bruto) e múltipla (odds ratio ajustdo) para fatores preditivos de qualidade de sono na segunda etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	88
<b>Tabela 20:</b> Regressão linear múltipla para fatores preditivos da qualidade de sono, segundo a escala visual analógica (EVA), antes da pega da medula (T5). Campinas, SP, 2011-2012.....	89
<b>Tabela 21:</b> Estado clínico dos sujeitos no retorno ambulatorial. Campinas, SP, 2011-2012.....	90
<b>Tabela 22:</b> Medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos participantes do estudo após a alta hospitalar. Campinas, SP, 2011-2012.....	90
<b>Tabela 23:</b> Correlação entre o Índice de Qualidade de sono de Pittsburg (PSQI-BR) e os componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12), a intensidade da fadiga e a idade dos participantes, na primeira etapa do estudo.	



Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>92</b>
<b>Tabela 24:</b> Comparação dos escores de qualidade de sono, segundo o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) em função das características demográficas e clínicas na terceira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012....	<b>93</b>
<b>Tabela 25:</b> Regressão logística univariada e múltipla para fatores preditivos de qualidade de sono na terceira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>94</b>
<b>Tabela 26:</b> Comparação das pontuações do Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR), dos componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12) e da intensidade da fadiga nas três etapas do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.....	<b>95</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>CVS</b>	Ciclo vigília/sono
<b>DECH</b>	Doença enxerto contra hospedeiro
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EMG</b>	Eletromiograma
<b>EOG</b>	Eletro-oculograma
<b>GVHD</b>	Graft versus host disease
<b>HLA</b>	Antígenos leucocitários humanos
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>LMA</b>	Leucemia mielóide aguda
<b>LMC</b>	Leucemia mielóide crônica
<b>LLA</b>	Leucemia linfóide aguda
<b>LLC</b>	Leucemia linfóide crônica
<b>NREM</b>	Non rapid eye movement
<b>PCR</b>	Proteína-C reativa
<b>REM</b>	Rapid eye movement
<b>TCTH</b>	Transplante de células-tronco hematopoiéticas







### 1.1 O câncer no Brasil

O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo configurando-se, na atualidade, como um dos mais importantes problemas de saúde pública<sup>(1-2)</sup>. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012-2013 apontam para a ocorrência de aproximadamente 518.510 novos casos. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de próstata, pulmão, cólon, reto e estômago no sexo masculino; de colo de útero, mama, cólon, reto e glândula tireoide no sexo feminino e, para ambos os sexos, o câncer de pele do tipo não melanoma<sup>(2)</sup>.

Há pouco mais de uma década, pacientes com o diagnóstico de câncer recebiam um prognóstico pouco animador. Atualmente, com o desenvolvimento de novas terapias e os avanços tecnológicos aplicados à saúde, estes pacientes têm uma efetiva esperança de cura. As principais conquistas ocorreram no tratamento dos cânceres hematológicos, possibilitando que alguns tipos de cânceres sejam encarados como doenças crônicas, permitindo que seus portadores convivam com a doença por longos anos<sup>(3)</sup>.

Neste estudo, serão abordadas as leucemias, os linfomas e os mielomas, definidos, mais detalhadamente, no decorrer desta introdução. Sob o ponto de vista epidemiológico, adquire importância a incidência das leucemias e do Linfoma Não-Hodgkin estimadas, para 2012-2013, em 8.510 e 9.460 novos casos, respectivamente<sup>(2)</sup>.

Nesta perspectiva, observa-se que pacientes acometidos por problemas oncológicos, destacando-se entre eles os portadores de câncer hematológico, estão especialmente sujeitos a apresentar distúrbios de sono<sup>(4-8)</sup> que podem ser decorrentes dos sintomas associados à doença ou à terapêutica agressiva muitas vezes empreendida no tratamento<sup>(7,9-12)</sup>.

### 1.2 O ciclo vigília/sono na visão da cronobiologia

Os seres vivos, em seus mais diversos níveis de organização, expressam algumas variáveis biológicas que tendem a oscilar regularmente. A análise de fenômenos cíclicos e a exploração dos fatores relacionados à ocorrência, organização e distúrbios destes ritmos é objeto de estudo da cronobiologia, um ramo da ciência que estuda a dimensão

temporal da matéria viva. Um dos ritmos mais conhecidos e estudados no ser humano é o ciclo vigília/sono (CVS)<sup>(13-14)</sup>.

O CVS mantém uma forte relação temporal com o ambiente: nos seres humanos, o estado de vigília coincide com o claro do ambiente natural e o estado de sono, com o escuro. Assim, o CVS obedece a um ritmo circadiano que gira em torno de 24 horas e sofre a influência de fatores ambientais, endógenos e sociais<sup>(13,15-18)</sup>. Os relógios biológicos humanos modulam o momento de sono e de vigília. O que se expressa é o resultado do efeito direto da tendência para o sono e do controle neurofisiológico do sono.

Segundo o modelo dos dois processos, as fases de sono e de vigília seriam reguladas por um processo homeostático (S), relacionado à demanda de sono, e um processo circadiano (C), que controlaria os limiares que determinam a inversão do estado de vigília e de sono. A força do processo homeostático se relaciona com o tempo de vigília, ou seja, a necessidade de sono aumenta a medida em que o tempo de vigília se prolonga. Em associação, o processo C é influenciado pela ação dos osciladores circadianos localizados nos núcleos supraquiasmáticos, no qual os ritmos são gerados, e sincronizados pelas referências ambientais, sobretudo do ciclo claro-escuro<sup>(13,16-17,19-21)</sup>. Estes dois processos parecem interagir continuamente modulando o ritmo de propensão para o despertar e o adormecer, bem como os diversos graus de alerta ao longo do dia<sup>(16)</sup>.

### **1.3 Considerações sobre o sono**

A fase de sono é resultante de um processo fisiológico e comportamental que se caracteriza por alterações do estado de consciência. A reatividade a estímulos auditivos, visuais, táteis e dolorosos é reduzida em relação à vigília. Durante o sono, os indivíduos permanecem com os olhos fechados ou entreabertos e podem apresentar movimentos de natureza involuntária, automática e sem propósito definido<sup>(13,22)</sup>.

Entretanto, apesar do aparente caráter de inatividade, durante o sono ocorrem complexos eventos fisiológicos que regulam o crescimento e a restauração dos tecidos; conservam e recompõem a energia do organismo e reajustam seus mecanismos biológicos<sup>(23)</sup>. Assim, considera-se que as alterações de sono são, na realidade, alterações do CVS uma vez que uma noite mal dormida reflete no período de vigília que se segue<sup>(16)</sup>.



Além desta visão comportamental, as fases do sono podem ser definidas por meio de três variáveis fisiológicas: o eletroencefalograma (EEG), o eletro-oculograma (EOG) e o eletromiograma (EMG) submentoniano, resultando em um estudo gráfico do sono denominado polissonografia<sup>(13,22)</sup>. Em pessoas saudáveis, o adormecer caracteriza-se por um momento de transição entre o estado de vigília e a primeira fase do sono. O sono que se segue é acompanhado por modificações das funções vitais (circulatórias, respiratórias e motoras) em que se alternam fases de sono paradoxal ou dessincronizado, também conhecido como sono REM (movimento rápido dos olhos, do inglês '*rapid eye movement*') e de sono sincronizado ou NREM (sono não-REM)<sup>(13,22,24)</sup>.

O sono sincronizado (NREM) é composto por quatro estágios nos quais, gradativamente, vai se tornando mais profundo. Caracteriza-se por atividade cerebral fragmentada, controle e tônus muscular mantidos, eletrocardiograma (ECG) e movimentos respiratórios regulares. Os primeiros dois estágios são uma preparação para o sono profundo que ocorre no terceiro e quarto estágio<sup>(13,22,25)</sup>.

O sono paradoxal (REM), por sua vez, é a fase de sonhos vívidos, na qual ocorre paralisia da musculatura, maior variação da atividade autonômica e irregularidade da atividade captada pelo EEG, devido aos fenômenos tônicos e fásicos<sup>(13, 24-25)</sup>. Aos fenômenos tônicos cabe a responsabilidade sobre as ondas cerebrais que se assemelham às ondas do estado de vigília. Entretanto, como o limiar de despertar do indivíduo é muito elevado, este estágio é denominado de sono paradoxal. Os fenômenos fásicos são caracterizados por movimentos corporais, sobretudo na face e nos membros, movimentos oculares, emissão de sons, bem como ECG e respiração irregulares<sup>(13,22,24)</sup>.

Após uma latência de aproximadamente dez minutos, o sujeito inicia o estágio 1 do sono sincronizado, caracterizado por ondas cerebrais semelhantes às do estado de vigília que vão se fragmentando e, após alguns minutos, há o aprofundamento para o estágio 2 do sono. Gradativamente, as ondas vão se tornando mais lentas e decorridos 30-60 minutos ocorrem os estágios 3 e 4 do sono. Posteriormente, ocorre superficialização do sono e o primeiro estágio de sono paradoxal que, no início da noite, costuma ter curta duração. As fases de sono sincronizado e paradoxal se alternam ao longo da noite completando ciclos que duram de 90 a 110 minutos. Assim, cumprem-se cinco ou seis ciclos de sono sincronizado-paradoxal durante uma noite de sono de oito horas<sup>(22,25)</sup>.

Os distúrbios de sono contribuem para o agravamento de diversos quadros de doença e incluem as insônias, as hipersonias e parassonias, a apnéia do sono, os distúrbios do ritmo circadiano, os distúrbios do movimento relacionados ao sono, sinais isolados como o ronco, e outros distúrbios orgânicos e psicológicos capazes de afetar o sono<sup>(15-16)</sup>.

A insônia é um dos distúrbios de sono mais comum. É definida pela dificuldade de iniciar ou manter o sono ou, ainda, pela presença de um sono não restaurador associado a níveis significativos de estresse, prejuízo social, ocupacional ou, ainda, de dano em outras áreas relevantes para o ser humano<sup>(5,26-27)</sup>. Entretanto, mesmo na ausência de insônia, os distúrbios de sono podem afetar as funções orgânicas e psicológicas do indivíduo e provocar fadiga, alterações de humor, de memória, de concentração, do limite de tolerância à dor e da resposta imunológica do organismo, causando impacto negativo no desenvolvimento das atividades diárias e na qualidade de vida<sup>(5,28-29)</sup>.

A privação de sono em adultos saudáveis parece produzir uma resposta imune não específica caracterizada pelo aumento dos monócitos, das células *natural killer* e por uma elevação das citocinas pró-inflamatórias, destacando a importância do sono na preservação do sistema imune<sup>(30)</sup>. Um estudo demonstra que a qualidade de sono é um importante preditor do funcionamento do sistema imunológico em pacientes que são expostos ao vírus da gripe comum<sup>(31)</sup>.

Os pacientes com câncer frequentemente apresentam múltiplos sintomas. Os distúrbios de sono fazem parte de um conjunto de sintomas, designado '*symptoms cluster*', que incluem dor, depressão e fadiga e vêm associados a um estado funcional ruim ou, ainda, ao decréscimo da qualidade de vida<sup>(16,23-24,27,32-35)</sup>. A fadiga é uma das queixas mais frequentes do paciente oncológico e sua presença parece estar relacionada às alterações do sono<sup>(8,32,36)</sup>. É definida como uma sensação incomum e persistente de cansaço, relacionada ao câncer ou ao seu tratamento, que interfere nas atividades usuais<sup>(37)</sup>.

Os distúrbios de sono parecem exacerbam estes sintomas prejudicando ainda mais o estado físico, mental e psicológico destes pacientes. Em um estudo de revisão, foram levantadas pesquisas com pacientes em tratamento para leucemia ou linfoma que relacionavam estados de fadiga às mudanças no padrão e na duração do sono noturno.

Tais alterações eram relatadas como ‘despertar durante a noite’, seguido por ‘queixas de não se sentir descansado’ ou de ‘despertar precoce’<sup>(28)</sup>.

Os fatores que contribuem para os problemas de sono em pacientes oncológicos podem estar relacionados ao tipo e ao estágio do câncer, à ocorrência de dor, náusea, vômito, diarreia ou, ainda, ao aumento da frequência urinária, decorrentes da própria doença ou dos diversos tipos de tratamentos implementados. A hospitalização, seja para tratamento curativo ou para o controle de complicações, assim como outras mudanças no ambiente habitual do paciente, também podem contribuir para os distúrbios de sono<sup>(19,38)</sup>.

#### **1.4 Alterações hematológicas**

Os distúrbios de sono são queixas constantemente presentes nos seguimentos pós-transplante de medula óssea<sup>(39)</sup>, também denominado transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) do inglês *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*<sup>(40)</sup>, termo que será usado neste estudo. Esta é uma modalidade de tratamento indicada para uma variedade de doenças malignas e não-malignas que não puderam ser curadas por meio dos tratamentos convencionais<sup>(41)</sup>. É realizada com altas doses de quimioterapia e/ ou radioterapia, seguida do implante de células-tronco hematopoiéticas que podem ser originárias da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical<sup>(40,42)</sup>.

As doenças que podem ser tratadas por meio do TCTH são: leucemias, linfomas ou mielomas quando persistentes ou em recidiva; doenças de deficiência da imunidade, como a incapacidade de produzir linfócitos; doenças hereditárias das células sanguíneas, como as anemias falciformes e as talassemias; deficiência da produção de monócitos; anemia aplástica e outras aplasias, em que a falha na medula óssea pode ser induzida por medicamentos, autoimunização ou hereditariedade, exposição à radiação ou a fatores químicos, ou ainda, ao ataque dos próprios linfócitos às células de formação da medula<sup>(42-43)</sup>. Durante o ano de 2012, foram realizados no Brasil 1.735 TCTH dos quais 1.123 autólogos e 630 alogênicos. O Estado de São Paulo é o que concentra o maior número de TCTH com a realização de 550 autólogos e 405 alogênicos<sup>(44)</sup>.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa a cavidade central dos ossos no qual ocorre o desenvolvimento de células maduras por um processo conhecido como hematopoiese<sup>(45)</sup>. Nos adultos, encontra-se ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio. As células-tronco hematopoiéticas existentes na

medula óssea sofrem um processo de diferenciação dando origem a todas as células da corrente sanguínea<sup>(46-47)</sup>.

As leucemias consistem em um grupo de doenças complexas e diferentes entre si que afetam a produção de leucócitos. A leucemia linfóide resulta no acúmulo de linfoblastos que perdem a capacidade de funcionar como células sanguíneas normais gerando uma redução na produção de hemáceas, plaquetas e eosinófilos na medula óssea. A leucemia mielóide desenvolve-se a partir de células pluripotentes, blastos, que perderam a capacidade de diferenciação, mas mantêm a de multiplicação. Assim, embora haja uma contagem celular elevada, o processo de formação das células é incompleto e, portanto, as células normais existentes são em número insuficiente<sup>(2,46)</sup>.

Além de serem classificadas segundo o tipo de célula que acometem, a leucemias podem, ainda, ser divididas em crônicas e agudas originando quatro tipos principais: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia linfóide crônica (LLC). A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida que afeta a maioria das células em formação, não diferenciadas e que, portanto, não são capazes de realizar suas funções. A leucemia crônica, por sua vez, é uma doença de progressão mais lenta que permite a diferenciação de um número maior de células capazes de realizar algumas de suas funções normais<sup>(2,46)</sup>. Embora as causas da doença ainda sejam objeto de estudo, há evidências de que a exposição ocupacional ao benzeno e à radiação ionizante, bem como o uso de medicamentos quimioterápicos, estejam entre os principais fatores de risco<sup>(2,48)</sup>.

O linfoma é o resultado de um crescimento descontrolado e excessivo de células de origem linfóide. O acúmulo destas células leva à formação de massas tumorais inicialmente nos linfonodos, porém, com a evolução da doença, outras regiões podem ser acometidas. Embora haja mais de 30 subtipos de linfoma, eles são, geralmente, classificados em função da velocidade média de seu crescimento e de sua progressão, ou seja, linfomas de baixo grau, alto grau ou agressivo e, ainda, em decorrência da origem das células malignas predominantes<sup>(42,45-46)</sup>. Os diferentes tipos de linfoma pertencem a duas grandes categorias: linfoma de Hodgking e linfoma não-Hodking. O linfoma Hodgking, ao contrário dos demais linfomas, origina-se em um único linfonodo e apresenta células características denominadas *Reed-Sternberg*, que são células gigantes multinucleadas<sup>(43)</sup>. Nos linfomas não-Hodking, entretanto, o tecido linfóide é amplamente infiltrado por células

malígnas<sup>(46)</sup>. Embora de etiologia desconhecida, sabe-se que o desenvolvimento do linfoma não-Hodking guarda certa relação com a função imune alterada. As exposições ambientais e ocupacionais a substâncias químicas também se associam ao desenvolvimento da doença, embora com menor intensidade do que a leucemia, por exemplo<sup>(2)</sup>.

O mieloma múltiplo é caracterizado pela discrasia dos plasmócitos que infiltram a medula óssea, suprimindo a hematopoese normal. Clinicamente, leva ao surgimento de cinco sinais ou sintomas: anemia, presença de proteínas monoclonais na urina e/ ou no plasma, lesões ósseas e dor associada, hipercalcemia e insuficiência renal<sup>(43)</sup>. A produção elevada de células plasmáticas e o aumento destas células na medula óssea podem levar tanto a um acúmulo destas células na medula quanto em outros locais, como os ossos. Assim, o mieloma múltiplo também pode produzir múltiplas lesões líticas<sup>(42)</sup>.

As manifestações clínicas dos cânceres hematológicos são decorrentes da produção insuficiente de componentes sanguíneos viáveis ou, ainda, da invasão de tecidos ou órgãos adjacentes. Assim, febres e infecções decorrem da neutropenia; cansaço e fadiga, das anemias; sangramento, da trombocitopenia; dores, das hepatomegalias, esplenomegalias e da hiperplasia da medula óssea. Nos linfomas, verifica-se, ainda, disfunção orgânica decorrente da compressão tumoral; nos mielomas, dores e lesões ósseas, hipercalcemia e falência renal. Perda de peso, náusea e vômitos também podem estar presentes. Estes sintomas podem ser bastante debilitantes e provocar alterações no desempenho diário de seus portadores, impossibilitando-os de desenvolverem normalmente suas atividades laborais, sociais ou, ainda, atividades diárias mais simples<sup>(43,45-46)</sup>.

Apesar da implementação do TCTH ter possibilitado a cura de doenças há algumas décadas consideradas fatais, sua execução é associada a ameaças psicológicas e físicas que podem comprometer a qualidade de vida do paciente<sup>(49-50)</sup>. Após o transplante, os pacientes manifestam preocupações com a recorrência da doença ou temor de não retornar a uma vida normal e, embora seja feita referência aos problemas físicos melhor conhecidos, como as doenças pulmonares, reumatológicas e a doença enxerto contra hospedeiros (DECH, do inglês '*graft versus host disease*' – GVHD)<sup>(43,50)</sup>, deve-se destacar que os distúrbios de sono, a fadiga, a disfunção sexual, as alterações

cognitivas e a necessidade de readaptação psicológica e interpessoal também tem sido relacionados ao transplante<sup>(50)</sup>.

Quando a medula óssea do paciente possui células-tronco capazes de produzir hemáceas, leucócitos e plaquetas funcionantes, opta-se por um transplante autólogo, ou seja, as próprias células tronco do paciente são coletadas, armazenadas e, após um período de condicionamento, reinfundidas no paciente. Entretanto, quando a medula óssea do paciente não é capaz de produzir células viáveis, torna-se necessário o transplante alogênico, ou seja, um transplante no qual o paciente recebe a medula de um doador compatível, ou singênico, quando a medula é originária de um irmão gêmeo idêntico<sup>(43,45,47)</sup>. Embora o transplante autólogo seja menos danoso para o paciente, existe um maior risco de recidiva da doença. A recomendação entre um ou outro tipo de transplante é realizada após avaliação do estadiamento da doença e da disponibilidade de um doador. Na maioria dos casos, pacientes com LMA, LLC, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo podem ser candidatos tanto do transplante autólogo quanto do alogênico<sup>(51)</sup>. No Brasil, a portaria GM/MS Nº 931 de 2 de maio de 2006, regulamenta as indicações para o TCTH<sup>(52)</sup>.

Tanto no transplante alogênico quanto no singênico, uma pequena quantidade de sangue periférico é coletada e os antígenos da superfície dos leucócitos são analisados. Esses antígenos formam o sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), parte do sistema imunológico, que tem o papel de identificar 'aquilo que é geneticamente igual ou diferente'<sup>(43)</sup>. O melhor doador, portanto, é aquele que apresenta antígenos iguais ao do receptor<sup>(45)</sup>.

Antes de receber o transplante, o paciente passa por um regime de condicionamento que leva à aplasia da medula, com o propósito de eliminar ou amenizar a doença maligna, promover adequada imunossupressão para prevenir rejeições do enxerto e criar espaço na cavidade medular para a proliferação das células tronco transplantadas<sup>(40,49)</sup>. Este condicionamento consiste na administração de altas doses de quimioterapia e/ ou radioterapia. Se a quimioterapia foi o último recurso empregado, há um intervalo de 24 a 72h antes do transplante<sup>(42,45,49)</sup>.

O enxerto da medula ocorre com a migração das células transplantadas para a cavidade medular. Leva-se de duas a três semanas para que a medula do paciente se

regenerar. Neste período, verifica-se uma contagem crescente das células sanguíneas. Entretanto, é um momento crucial do transplante, caracterizado por pancitopenia e imunossupressão grave<sup>(49)</sup>.

Complicações ou toxicidade são ocorrências comuns do TCTH, sobretudo no tipo alogênico. Resultam das doses elevadas de quimioterápicos, da irradiação corporal total, da GVHD e dos problemas associados às doenças oncohematológicas de base. Portanto, as principais complicações são a rejeição do enxerto, as infecções, a GVHD e a recidiva da doença original<sup>(49-50)</sup>.

A GVHD é desencadeada pelos linfócitos T das células transplantadas que rejeitam as células do organismo receptor. Pode ser aguda, quando ocorre nos 100 primeiros dias após o transplante, ou crônica e manifestar-se em diferentes intensidades acometendo, sobretudo, pele, fígado e intestinos. Em relação à pele, verifica-se um eritema maculopapular que pode evoluir para um eritoderma semelhante a uma queimadura de segundo grau. O acometimento do fígado, por sua vez, é responsável pela presença de dor, hepatomegalia, alterações das enzimas hepáticas e icterícia, enquanto os transtornos gastrointestinais, tais como náusea, emese, diarreia líquida e volumosa, caracterizam as afecções sofridas pelo trato digestório<sup>(42,49-50)</sup>.

Estudos na fase aguda do TCTH destacam que os sintomas vivenciados pelos pacientes intensificam-se no momento em que a contagem de células sanguíneas encontra-se mais baixa, o que corresponde, mais ou menos, ao oitavo dia após o transplante e é conhecido como momento 'nadir'<sup>(53-54)</sup>. Fadiga, distúrbios de sono, fraqueza, náusea, diarreia e falta de apetite são alguns dos sintomas que se agravam nesta fase do transplante<sup>(55-56)</sup> e parecem estar relacionados ao aumento das citocinas inflamatórias.

### **1.5 O sono e o transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Em um estudo desenvolvido com pacientes portadores de LMA ou síndrome mielodisplásica submetidos a transplante alogênico, constatou-se uma relação entre o aumento de citocinas inflamatórias e dos sintomas apresentados no período pós-transplante. O aumento na concentração da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral R1, em resposta imediata ao regime de condicionamento do transplante alogênico

e a infusão das células da medula, está associado a maior gravidade dos sintomas apresentados pelos pacientes durante os primeiros 30 dias após o TCTH<sup>(54)</sup>.

A concentração da IL-6 circulante mostra uma periodicidade com valores mais baixos durante o dia e pico à noite. A IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias são secretadas pelos macrófagos em resposta às infecções e têm um importante papel na diferenciação, maturação e proliferação dos linfócitos T e B. A privação de sono parece reduzir a concentração de IL-6 noturna, podendo afetar a integridade do funcionamento do sistema imune<sup>(57-58)</sup> e, sob condições experimentais controladas, provocou efeitos tais como hipertensão, ativação do sistema nervoso autônomo simpático, distúrbios do metabolismo da glicose e aumento de atividade inflamatória<sup>(59-60)</sup>.

A IL-6 é um potente estimulante da produção da proteína C reativa (PCR) no fígado, que consiste em um marcador padrão do processo inflamatório relacionado, inclusive, ao risco de doenças cardiovasculares em pacientes assintomáticos. A PCR circulante apresenta a vantagem de ser mais estável, ter meia vida mais longa e não apresentar variações na sua concentração ao longo das 24 horas como a IL-6<sup>(57)</sup>. Em um estudo com pacientes submetidos a TCTH, sugere-se a dosagem sanguínea da PCR como um marcador dos sintomas apresentados por estes pacientes na fase aguda, pois ela pode refletir o mesmo achado de citocinas mais específicas, a exemplo da IL-6<sup>(54)</sup>.

A privação de sono em pacientes graves tem sérias consequências podendo contribuir para uma maior deterioração de seu estado geral. O organismo apresenta ciclos de secreção hormonal e de neurotransmissores vinculados ao CVS. Nas primeiras horas da manhã, há aumento da secreção do hormônio tireoideano, de cortisol e insulina que parecem preparar o organismo para a vigília; o hormônio do crescimento, a testosterona e o hormônio antidiurético tem seu pico de secreção durante a noite. A melatonina e alguns hormônios produzidos no trato gastrointestinal parecem exercer o papel de indutores do sono. Dentre estes mecanismos sincronizadores do CVS, destaca-se a variação da temperatura corporal interna, que sofre mudança em meio grau centígrado nas 24 horas o que é suficiente para facilitar ou dificultar a ocorrência do sono<sup>(13,22)</sup>. Alterações no funcionamento do sistema imune relacionadas à privação de sono podem ser evidenciadas pela modificação dos mediadores inflamatórios presentes na circulação periférica, a exemplo das concentrações de PCR e IL-6, deixando o organismo mais vulnerável às infecções<sup>(61)</sup>. No TCTH, o sono noturno pouco adequado associado à



aplasia medular podem comprometer ainda mais as condições imunológicas do paciente submetido ao transplante.

A luz artificial provocou uma ruptura no ciclo claro e escuro natural permitindo ao ser humano a possibilidade de prolongar a noite com atividades sociais e laborais. Nos mamíferos, a luz age através da retina fazendo com que o pico de melatonina coincida sempre com a noite, entretanto, a luminosidade bloqueia instantaneamente sua produção<sup>(14)</sup>. A melatonina é um neurohormônio secretado pela glândula pineal que está envolvido na regulação circadiana, na indução do sono, na inibição do desenvolvimento e crescimento de tecidos neoplásicos e na imunomodulação dos organismos<sup>(14,62-63)</sup>.

Em unidades de terapia intensiva, as luzes dos monitores, ricas em espectro azul, interferem na produção de cortisol e de melatonina. Por outro lado, a variação de luminosidade é praticamente ausente, além do fato de que, o ambiente fechado, priva o paciente das referências naturais do dia e da noite. Embora não se saiba o quanto tais fatores interferem na recuperação dos pacientes gravemente enfermos<sup>(64)</sup>, existem unidades de internação temporizadas que adotam ciclos de iluminação variável ao longo das 24 horas do dia, em virtude dos benefícios verificados no desenvolvimento de crianças prematuras<sup>(65)</sup>.

A luz artificial talvez seja um fator importante de alteração do ciclo circadiano, sobretudo pela supressão da produção noturna de melatonina. Alguns estudos tem levantado a hipótese de que a redução dos níveis circulantes deste neurohormônio, talvez esteja associada à gênese das neoplasias da atualidade<sup>(62-63,66-67)</sup>. Mulheres que permanecem mais tempo expostas à luz artificial, por exemplo, parecem ter um maior risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias<sup>(63,68)</sup>.

O processo que permeia a realização do TCTH implica em períodos de hospitalização que variam entre duas e quatro semanas na ausência de complicações agudas graves. Adaptar-se à condição de paciente, com variados graus de perda do controle de suas atividades e rotinas, pode interferir nos hábitos de sono destes pacientes que, muitas vezes, sujeitam-se a um tratamento doloroso que traz medo, ansiedade e a incerteza de cura<sup>(69-70)</sup>. Um estudo longitudinal realizado na Alemanha refere que alguns pacientes já apresentavam problemas de sono antes do transplante e que, porém, tais

dificuldades se intensificaram durante o período de hospitalização, sobretudo entre a fase de aplasia e a do transplante propriamente dito<sup>(53)</sup>.

Os pacientes hospitalizados relatam freqüentes interrupções de sono decorrentes de fatores intervenientes do ambiente hospitalar, como ruído na enfermaria ou na unidade de cuidados, temperatura dos quartos pouco agradável e leitos desconfortáveis. Assim, não é incomum a referência de dificuldade para adormecer ou de má qualidade de sono, com fragmentação do sono noturno, e a necessidade de adequar-se aos horários de adormecer e despertar da instituição<sup>(23,70-71)</sup>. Estas interrupções do sono, quando não identificadas e resolvidas durante a hospitalização, podem levar à uma deficiência crônica de sono restaurador com repercussões negativas sobre a saúde e o bem-estar do paciente<sup>(19)</sup>.

Nessas circunstâncias, o paciente hospitalizado poderá vivenciar sonolência diurna excessiva com propensão à ocorrência de cochilos<sup>(70,72-73)</sup>. Em estudo realizado com pacientes hospitalizadas para tratamento clínico de câncer de mama ou ginecológico, verificou-se que, mesmo entre aquelas com boa qualidade de sono na hospitalização, 40% referiram sonolência diurna intensa ou moderada, e indisposição para o desenvolvimento de atividades diárias<sup>(70)</sup>. A oportunidade de cochilos durante o dia torna-se aumentada durante a hospitalização pela tendência de maior inatividade e permanência prolongada no leito associada a outros fatores inerentes à doença ou ao efeito colateral dos tratamentos implementados<sup>(70,74)</sup>.

A permanência em ambientes que oferecem pouco estímulo durante o dia, a reduzida presença de informações referenciais de tempo ou de contrastes entre o dia e a noite, podem levar os indivíduos a apresentarem padrões irregulares de CVS e decréscimo na qualidade de sono<sup>(72,75)</sup>. Assim, a possível irregularidade do CVS trazida pela hospitalização pode levar o indivíduo a um conflito temporal comprometendo o funcionamento de seu organismo como um todo.

Entretanto, cerca de 30 dias após o TCTH, terminada a hospitalização, parece haver uma tendência para que tanto os problemas de sono quanto outros sintomas retornem aos parâmetros pré-transplante<sup>(56)</sup>. Alguns autores apontam que estes sintomas que pioram durante o transplante geralmente estão associados à toxicidade do tratamento

empreendido na aplasia da medula<sup>(55)</sup> e são fonte potencial de fragmentação do sono noturno<sup>(49)</sup>.

Pacientes do gênero feminino, aquelas que realizaram o transplante com idade superior à 40 anos e pacientes que receberam irradiação corporal total na fase de preparo para o transplante parecem estar mais propensos a enfrentar distúrbios de sono<sup>(38-39,76)</sup>, que se manifestam como dificuldade em adormecer, fragmentação do sono, despertar precoce e sono não restaurador<sup>(53)</sup>.

Os sintomas apresentados por animais após a ocorrência de infecções ou da administração de agentes inflamatórios e citocinas, tem muitos aspectos semelhantes aos sintomas experienciados por pacientes com câncer<sup>(28)</sup>. Alguns estudos apontam que pacientes com mieloma múltiplo submetidos a transplante autólogo apresentam menos distúrbios de sono, durante a fase aguda do transplante, do que pacientes com linfoma não-Hodking<sup>(56)</sup>. Em um estudo com sobreviventes de cânceres tratados na infância ou na adolescência, identificou-se que pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam maior frequência de distúrbios do sono do que pacientes portadores de tumores ósseos, leucemias, sarcomas ou cânceres do sistema nervoso central<sup>(7)</sup>.

Os distúrbios de sono em pacientes de TCTH relacionam-se à presença de fadiga, à limitação física, à angústia e às preocupações quanto ao tratamento da doença<sup>(53)</sup>. Pacientes que não vivenciam tais distúrbios relacionados ao transplante apresentam melhor qualidade de vida<sup>(77)</sup>.

A necessidade de hospitalização prolongada em isolamento protetor e o tratamento agressivo relacionado à aplasia medular parecem conduzir o indivíduo a uma fragilidade imunológica, relacionada à presença de fadiga e a alterações do sono e dos ritmos circadianos, o que desperta o interesse em compreender como esta população é afetada ao longo do transplante.

## **1.6 A qualidade de vida relacionada ao transplante de células-tronco hematopoiéticas**

O conceito de qualidade de vida é bastante amplo e trabalha com a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida em relação aos seus objetivos, expectativas,

padrões e preocupações (WHOQOL Group, 1995)<sup>(78)</sup>. Há uma diversidade de instrumentos de avaliação que trabalham com, pelo menos, dois constructos: o bem-estar físico e o bem-estar mental.

O TCTH é relativamente novo quando comparado aos tratamentos de quimioterapia e radioterapia e, como os pacientes são expostos a diversos efeitos colaterais, desde quando se inicia o preparo para o recebimento da medula óssea, estudar a qualidade de vida desta população é crucial<sup>(77)</sup>.

Embora haja um número considerável de pacientes que sobrevivem sem maiores problemas ou restrições após o transplante, a qualidade de vida destes pacientes é significativamente alterada<sup>(79-80)</sup>. Os estudos focados em pacientes de TCTH apontam para um número elevado de pacientes que apresentam deficiência em um ou mais domínios da qualidade de vida, os quais podem persistir por anos após o transplante<sup>(77,81-82)</sup>.

As altas doses de quimioterapia e/ou irradiação corporal total que precedem o TCTH provocam um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes que se encontram em tratamento<sup>(80,83)</sup>. Alguns estudos, por outro lado, apontam para diferenças nos índices de qualidade de vida em função da patologia e o tipo de TCTH a que os pacientes são submetidos. Pacientes com leucemia e indicação de transplante alogênico parecem sofrer menor impacto na qualidade de vida imediatamente após o transplante quando comparados a pacientes portadores de linfoma submetidos a transplante autólogo. Entretanto, o bem-estar do indivíduo tende a melhorar gradativamente após o transplante<sup>(79,84)</sup>. Outros autores apontam que após um ano de transplante, tais diferenças parecem se diluir, havendo uma melhora nos domínios de qualidade de vida dos pacientes com linfoma<sup>(85)</sup>.

Pela diversidade de métodos e instrumentos utilizados pelos estudos não é tão simples fazer afirmações assertivas sobre o impacto do TCTH na qualidade de vida dos pacientes portadores de câncer hematológico. O tipo de transplante e o regime de condicionamento parecem ser os aspectos mais importantes a serem considerados. Assim, pacientes submetidos ao transplante alogênico e a regimes de condicionamento mieloablativos estão mais sujeitos ao sono de má qualidade e a pior avaliação da qualidade de vida<sup>(31,86)</sup>. Após cinco anos ou mais de TCTH, os pacientes parecem manter

dificuldades nos domínios sociais e físicos de qualidade de vida<sup>(81)</sup>, enquanto o bem-estar emocional melhora gradativamente após o transplante<sup>(77)</sup>. Um outro estudo destaca uma melhora significativa da qualidade de vida ao longo dos primeiros quatro anos após o transplante, apesar da manutenção de alguns problemas isolados que, contudo, não geram disfunção física ou emocional de grande extensão<sup>(82)</sup>.

Um estudo prospectivo com pacientes submetidos a TCTH identificou, ainda, que pacientes transplantados com incapacidade para trabalhar têm altos escores de dor, ansiedade, problemas de sono, depressão e sofrem um impacto negativo em sua interação social<sup>(87)</sup>. Neste contexto, a reintegração profissional pode ser um fator importante para o bem-estar do paciente transplantado. Com o passar dos anos, entretanto, os pacientes tornam-se gradativamente capazes de produzir e, após o quarto ano de transplante bem sucedido, sentem que sua saúde voltou ao normal<sup>(82)</sup>.

O declínio do estado funcional dos pacientes coincide com o aparecimento de sintomas que permeiam o TCTH<sup>(84)</sup>. Considerando-se a qualidade de sono como um dos aspectos relevantes na concepção da qualidade de vida, acredita-se que a associação dos distúrbios de sono aos demais sintomas relacionados ao transplante contribuam negativamente para a qualidade de vida destes pacientes.

A fase aguda do transplante parece ser um dos momentos de maior impacto na vida dos pacientes transplantados. Embora haja a possibilidade de complicações tardias (GVHD, por exemplo), é nesta etapa que os sintomas relacionados à aplasia da medula se intensificam podendo comprometer a qualidade de vida dos pacientes. É uma fase em que os pacientes são acometidos por sentimentos de angústia e preocupações relativas ao seu estado de saúde e pelo medo de insucesso do transplante<sup>(49-50)</sup>.

As etapas que compõem a fase aguda do transplante, ou seja, o pré-transplante, o TCTH em si e os primeiros meses após o procedimento, podem gerar modificações na qualidade e no CVS expresso pelos pacientes. Um estudo aponta que os distúrbios de sono entre os pacientes transplantados são significativamente piores durante a hospitalização, sobretudo na fase entre o transplante e a recuperação da medula e que, tais distúrbios, parecem estar relacionados à capacidade física do indivíduo, à presença de fadiga e à angústia relacionada ao tratamento<sup>(53)</sup>.

Em pesquisa realizada em bases de dados informatizadas, verificou-se que os estudos que abordam o sono do paciente submetido ao TCTH são escassos, tendo sido encontrados apenas dois que avaliam o sono destes pacientes durante a hospitalização<sup>(53,88)</sup>.

Dentre os fatores relacionados à qualidade do sono, algumas análises buscam identificar aqueles com maior probabilidade de ser causa e agravante do problema. Estes fatores são denominados fatores preditivos independentes e existem métodos estatísticos que podem ser utilizados para sua identificação<sup>(89)</sup>. Nenhum dos estudos encontrados teve por objetivo identificar fatores relacionados a melhor ou pior qualidade de sono de pacientes de TCTH. Em pacientes com câncer em estádios avançados, os domínios físico e mental de qualidade de vida foram considerados fatores preditores de melhor qualidade de sono<sup>(90)</sup>, enquanto, em outro estudo, as dificuldades emocionais apareceram como fatores preditores do sono de má qualidade<sup>(91)</sup>. Os distúrbios de sono em pacientes submetidas à cirurgia decorrente do câncer de mama foram relacionados a sete fatores, dentre os quais apenas dois, sintomas depressivos e prejuízo da capacidade funcional física, mantiveram-se na análise dos subgrupos de mulheres pré e pós-menopausa<sup>(5)</sup>. Os distúrbios do sono foram, ainda, associados ao sítio do câncer e ao tipo do tratamento implementado, embora a relação predominante tenha se dado entre os distúrbios de sono e a presença de dor ou de aflições de ordem emocional<sup>(4)</sup>.

O currículo do maior número de escolas de enfermagem e medicina, na atualidade, traz muito pouco ou praticamente nenhum conhecimento sobre o sono. Portanto, não é de se surpreender que grande parte dos problemas relativos ao sono permaneçam desconhecidos e sem tratamento entre os pacientes oncológicos<sup>(15-16,25)</sup>. Por outro lado, é incomum os pacientes se queixarem dos problema de sono e, quando o fazem, estas queixas permanecem sem solução<sup>(92)</sup>. Grande número de protocolos de cuidados para pacientes em unidades de terapia intensiva, por exemplo, rotineiramente privam o paciente do tempo destinado ao sono<sup>(93)</sup>. Embora um estudo indique que os diagnósticos de enfermagem relacionados ao sono sejam frequentes em diversas especialidades de internação<sup>(69)</sup>, as ações derivadas das intervenções sugeridas ainda parecem distantes da prática.

Este estudo, portanto, destina-se à obtenção de informações acerca da qualidade de sono de pacientes portadores de câncer hematológico submetidos ao TCTH, na fase

aguda do transplante, com o intuito de identificar possíveis fatores preditivos para a qualidade do sono, bem como identificar o impacto provocado pelos sintomas vivenciados pelos pacientes, e demais aspectos relativos à fase aguda do transplante, sobre sua qualidade de vida.

Grande parte dos bons resultados em transplante depende da qualidade dos cuidados de enfermagem nas diversas fases do procedimento que incluem, além de assistência intensiva durante o período mais crítico de aplasia medular e toxicidade aguda, a avaliação e previsão de potenciais complicações, orientação e pesquisa clínica<sup>(46)</sup>. Assim, o desenvolvimento deste estudo pode trazer um melhor conhecimento sobre o sono de pacientes submetidos ao TCTH e permitir a implementação de condutas que possam favorecê-lo durante a hospitalização, sobretudo. Espera-se, ainda, que os resultados deste estudo possam alertar os profissionais de saúde para a importância de garantir a qualidade de sono dos pacientes de TCTH, sobretudo na fase crítica do transplante, e orientá-los no sentido de incentivarem os pacientes a expressar suas queixas relativas ao sono nos diversos momentos que permeiam o TCTH.









## 2. JUSTIFICATIVA

---

Embora tenha sido verificada a presença de trabalhos que apontam os distúrbios de sono como um dos problemas que se intensificam na fase aguda do transplante, nenhum destes estudos destinou-se a identificar fatores que aumentam a probabilidade do paciente em desenvolver estes distúrbios, ou ainda, que propiciam alterações da qualidade de sono em pacientes transplantados.

No Estado de São Paulo, há 22 centros de TCTH. Entretanto, pelo levantamento bibliográfico realizado, verificou-se o número ainda reduzido de estudos sobre qualidade de sono desenvolvidos com pacientes submetidos ao TCTH, o que justifica a realização deste estudo que tem o intuito de ampliar os conhecimentos relativos à temática proposta.

Assim, acredita-se que os resultados do estudo possam trazer uma referência de modificações que o TCTH pode provocar na vida destes pacientes, sobretudo com relação à qualidade de sono, com a finalidade de alertar os profissionais de saúde quanto à necessidade de promover orientações que auxiliem esta população a lidar com os efeitos físicos e psicológicos do transplante em suas vidas. Após a conclusão deste estudo, portanto, pretende-se apresentá-lo às equipes que trabalham nas unidades nas quais a pesquisa foi desenvolvida.







### 3.1 Objetivo Geral

- Identificar fatores preditivos de qualidade de sono de pacientes portadores de câncer hematológico submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em três etapas do transplante: no momento da internação para sua realização (primeira etapa), imediatamente antes da alta hospitalar (segunda etapa) e 60 dias após a alta da enfermaria de transplante, no retorno ambulatorial (terceira etapa).

### 3.2 Objetivos Específicos

- Descrever a qualidade de sono de pacientes portadores de câncer hematológico submetidos ao TCTH nas três etapas do transplante, comparando-as;
- Analisar a correlação entre a qualidade do sono e os componentes físico e mental da qualidade de vida destes pacientes nas três etapas do transplante;
- Analisar a associação entre a qualidade do sono e características sócio-demográficas (idade e sexo), clínicas ou relacionadas ao tratamento (intensidade da fadiga, tipo de transplante, diagnóstico e recebimento de irradiação total corporal);
- Caracterizar o padrão do ciclo vigília/ sono (CVS) durante a hospitalização;
- Avaliar a associação entre as características do CVS durante a hospitalização e a dosagem de interleucina-6 (IL-6), de proteína C reativa (PCR) e o número de sinais e sintomas.









## 4. HIPÓTESES

---

As características sócio-demográficas (sexo e idade) e clínicas ou relacionadas ao tratamento (intensidade da fadiga, tipo de transplante, diagnóstico e recebimento de irradiação total corporal), bem como os componentes físico e mental de qualidade de vida constituem fatores preditivos de qualidade do sono.

O escore global de qualidade de sono em pacientes submetidos a TCTH será indicativo de má qualidade do sono, ou seja, superior a cinco pontos, nas três etapas do estudo, sendo mais elevado (pior qualidade) durante a hospitalização<sup>(53)</sup>.

Será verificada presença de correlação entre a qualidade de vida e a qualidade de sono, ou seja, os pacientes que relatarem melhor qualidade de sono relatarão também melhor qualidade de vida, nas três etapas do estudo<sup>(7,10,79,94-95)</sup>.

Melhor qualidade de sono será verificada em pacientes do sexo masculino<sup>(38-39,76,88,95)</sup>; naqueles com menos de 40 anos no momento de realização do TCTH<sup>(38-39,76)</sup>; com menor intensidade ou ausência de fadiga<sup>(12,39,49,96)</sup> submetidos ao transplante autólogo<sup>(31,53,86,88,97)</sup>; com diagnóstico de mieloma<sup>(56)</sup>; e para os quais não foi administrada irradiação corporal total<sup>(38-39)</sup>.

Nos dias compreendidos entre o transplante e a enxertia de neutrófilos, ou pega da medula, será observado pior padrão do CVS (maior fragmentação do sono noturno, menor eficiência, maior irregularidade nos horários de adormecer e despertar, despertar precoce, ocorrência de cochilos), bem como pior qualidade de sono, em relação aos outros dias de internação<sup>(53)</sup>.

O padrão do CVS e a qualidade de sono estarão relacionados aos níveis séricos de IL-6 e PCR, ou seja, será verificado pior padrão de CVS e pior qualidade de sono nos dias em que forem verificados níveis séricos mais elevados destes marcadores do processo inflamatório e do número de sinais e sintomas<sup>(54-55,98,99)</sup>.







### 5.1 Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional de caráter longitudinal, descritivo e inferencial.

### 5.2 Local da Pesquisa

#### 5.2.1 Descrição do local de pesquisa e dinâmica de funcionamento

A pesquisa foi realizada em dois serviços de um hospital público do interior do estado de São Paulo, sendo um deles uma enfermaria destinada à internação dos pacientes que são submetidos ao TCTH e, o outro, um ambulatório situado em um hemocentro, voltado ao acompanhamento dos pacientes após o transplante.

Os pacientes selecionados para o TCTH iniciam a realização dos exames preparatórios no ambulatório do hemocentro. Quando o paciente está apto para realizar o procedimento, os hematologistas anunciam na Enfermaria de TCTH os pacientes que internarão para o procedimento. O maior número de internações ocorre às quartas-feiras, quando o paciente é submetido à passagem de um acesso central de curta ou longa permanência utilizado para a infusão dos quimioterápicos da etapa de condicionamento. Na quinta ou sexta-feira, portanto, o paciente inicia o condicionamento. Conforme o diagnóstico do paciente e a opção do esquema de condicionamento, esta etapa pode durar entre dois e sete dias. O TCTH irá ocorrer um dia após o término do condicionamento, no dia designado dia zero (representado por 0). Os dias anteriores ao transplante recebem notação -1, -2, -3, sucessivamente, e os dias após o transplante, +1, +2, +3.

Nos transplantes autólogos, antes da internação, o paciente passa pelo procedimento de coleta das células-tronco realizado no ambulatório do hemocentro, em uma etapa conhecida como mobilização. Como o paciente realiza este procedimento, em média, quinze dias antes do transplante, há a necessidade de criopreservação das células para manter a viabilidade do material coletado. O dimethylsulfóxido (DMSO) é o crioprotetor usualmente utilizado e as reações imediatas ocorridas após a infusão das células-tronco estão associadas a sua toxicidade<sup>(100)</sup>. Nos transplantes alogênicos, a

origem do material pode implicar na necessidade de internação do doador. Entretanto, quando as células são originárias do sangue periférico do doador, a coleta do material se dá no mesmo dia do TCTH e pode ser realizada ambulatorialmente. Neste caso, somente o receptor permanece internado. Para os transplantes autólogos, a alta hospitalar é prevista em 14 dias e para os transplantes alogênicos, entre 21 e 28 dias.

Após a alta, o paciente transplantado retorna ao ambulatório do hemocentro periodicamente para o acompanhamento do paciente transplantado. Caso haja alguma complicação, o paciente é avaliado e, se necessária nova internação, esta ocorre na enfermaria em que o TCTH foi realizado.

O regulamento técnico do TCTH foi aprovado pela Portaria GM/MS Nº 931 de 2 de maio de 2006<sup>(52)</sup>. O regulamento dispõe sobre a capacitação técnica da equipe envolvida no TCTH e os serviços de suporte (apoio, diagnóstico e terapêutico) necessários para a manutenção das unidades de transplantes. A equipe de enfermagem deve contar com profissionais experientes em cuidados de pacientes imunossuprimidos e, na unidade de internação, a proporção varia em função do tipo de transplante a ser realizado, sendo os alogênicos não-relacionados os que exigem maior dimensionamento de pessoal (um técnico de enfermagem e um enfermeiro para cada dois pacientes de TCTH).

Os hospitais habilitados para o TCTH precisam contar com leitos de internação específicos para o transplante. Para os transplantes autólogos, exigem-se instalações de suporte para cuidados semi-intensivos, enfermaria e quartos de isolamento, posto de enfermagem e procedimentos de cuidados semi-intensivos com o mínimo de dois leitos, sendo um destinado à reinternação; ou, para os transplantes alogênicos, de estrutura para cuidados intensivos, quartos isolados, posto de enfermagem e procedimentos de cuidados intensivos, com o mínimo de três leitos, um para reinternação, com banheiros privativos e sistema de filtragem de ar recomendável<sup>(52)</sup>.

A enfermaria de TCTH é composta por nove leitos que são ocupados tanto por pacientes que irão realizar o transplante, quanto por aqueles que já o fizeram e apresentaram, posteriormente, rejeição do enxerto ou algum quadro infeccioso, o que atende o disposto pela regulamentação técnica. Os quartos possuem sistema de filtragem e climatização, enquanto a manipulação dos medicamentos e hemoterápicos é feita em



capela de fluxo laminar. Quanto ao dimensionamento de pessoal, diariamente, conta-se com um quadro de quatro ou cinco técnicos, voltados para a prestação de cuidados, e dois enfermeiros com experiência no manejo de pacientes aplasiados. Como a totalidade dos leitos raramente é preenchida e o maior número dos transplantes realizados é o do tipo autólogo, o número de funcionários de enfermagem atende às recomendações da portaria mencionada.

### 5.3 Sujeitos

Pacientes portadores de câncer hematológico (linfomas, mielomas, leucemias) que tenham sido submetidos a triagem para o TCTH no hemocentro e que se encontravam internados na enfermaria para a realização do procedimento.

Incluem-se os transplantes a partir de células obtidas da medula óssea e aquelas provenientes de células tronco periféricas; os transplantes autólogos (células originárias do próprio paciente), os transplante singênicos (células originárias de um irmão gêmeo idêntico) e os transplante alogênicos (células originárias de um doador histocompatível) relacionados ou não-relacionados, ou seja, aparentados ou não<sup>(45,47,100)</sup>.

O número de sujeitos foi definido de acordo com a duração da coleta de dados. Em um levantamento realizado pelo serviço de informática do hospital em que se realizou a pesquisa, verificou-se que nos últimos cinco anos foi realizada uma média anual de 44 TCTH, incluindo-se aqueles decorrentes de outras doenças hematológicas, como as anemias e as síndromes mielodisplásicas, que não integraram este estudo. Assim, estimou-se 50 sujeitos para o período estipulado para a coleta de dados (3 a 4 sujeitos ao mês, por 16 meses).

O levantamento do número de sujeitos foi realizado a partir dos diagnósticos que constam no Quadro 1 e que estão incluídos no código **Z94.8 – outros órgãos e tecidos transplantados** – do Código Internacional de Doenças (CID 10)<sup>(101)</sup>.

**Quadro 1: Relação dos diagnósticos do CID-10 relacionados a realização do TCTH. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Diagnósticos do CID-10 relacionados à realização do TCTH</b>
C81 – Doença de Hodgkin
C82 – Linfoma Não-Hodgkin, Folicular (nodular)
C83 – Linfoma Não-Hodgkin Difuso
C84 – Linfoma de Células T Cutâneas e Periféricas
C85 – Linfoma Não-Hodgkin de Outros Tipos e de Tipo Não Especificado
C88 – Doença Imunoproliferativas Malignas
C90 – Mieloma Múltiplo e Neoplasias Malignas de Plasmócitos
C91 – Leucemia Linfóide
C92 – Leucemia Mielóide
C93 – Leucemia Monocítica
C94 – Outras Leucemias de Células de Tipo Especificado
C95 – Leucemia de Tipo Celular Não Especificado
C96 – Outras Neoplasias Malignas e as Não Especificadas Dos Tecidos Linfáticos, Hematopoiético e Tecidos Correlatos
C97 – Neoplasias Malignas de Localizações Múltiplas Independentes (primárias)

### **5.3.1 Critérios de inclusão**

Os sujeitos participantes do estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: maiores de 18 anos, em condições clínicas e emocionais que permitiram responder aos instrumentos de coleta de dados; com interesse em participar voluntariamente do estudo, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1) elaborado conforme Resolução 196/96. Para avaliação do estado clínico dos pacientes, foi aplicada a escala ECOG - do inglês *Eastern Cooperative Oncology Group* (Anexo 1)<sup>(102-103)</sup> que é amplamente utilizada em oncologia e permite a classificação dos pacientes de acordo com a sua capacidade de realizar atividades de vida diária. Foram considerados aptos para participar do estudo pacientes que obtiveram pontuação igual a **zero, um** ou **dois** à aplicação da escala.

### **5.3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os sujeitos internados para o transplante em caráter de urgência, que estiveram internados há menos de 30 dias e pacientes que fizeram TCTH por outros motivos diferentes de um câncer hematológico, tais como a síndrome mielodisplásica e as anemias.

## 5.4 Aspectos Éticos

A coleta de dados foi iniciada após os sujeitos consentirem voluntariamente na participação do estudo, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo sido assegurado o anonimato e o sigilo, bem como a utilização dos dados somente para os fins da pesquisa. Foi enfatizado que os sujeitos poderiam desistir a qualquer momento da participação sem que, com isto, a continuidade do seu tratamento ou a qualidade do mesmo fossem afetadas.

O estudo foi submetido à autorização dos responsáveis pela enfermagem de TCTH e do hemocentro e, posteriormente, ao Comitê de Ética em Pesquisa, tendo sido aprovado quanto aos requisitos mínimos de pesquisa realizada com seres humanos (Resolução 196/96) mediante o protocolo nº 1001/2010.

## 5.5 Instrumentos de Coleta de Dados

Os participantes do estudo responderam a quatro instrumentos de pesquisa: Questionário de Caracterização – Aspectos Sócio-Econômicos, Demográficos e Clínicos (**QC**); Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (**PSQI-BR**); Questionário de Qualidade de Vida (**SF-12**); Diário de Sono (**DS**); e a uma Escala de Fadiga. Para os instrumentos **PSQI-BR**, **SF-12** foram utilizadas as versões submetidas à adaptação cultural, traduzidas e validadas para o português<sup>(104,105)</sup>. Todos os instrumentos de pesquisa foram aplicados na forma de entrevista.

### 5.5.1 Questionário de Caracterização (QC)

O **QC** (Apêndice 2), dividido em **Parte A**, **B** e **C**, tem por finalidade a identificação dos participantes do estudo quanto a dados gerais e aqueles relativos ao transplante e a doença. A **Parte A** destina-se ao registro dos aspectos sócio-econômicos e demográficos dos participantes, que foram obtidos sob a forma de entrevista e do escore obtido na escala ECOG. A **Parte B** destina-se às variáveis clínicas e relacionadas ao TCTH, bem como a ocorrência de complicações deste, obtidas pelo pesquisador por meio de dados de prontuário e outros registros. A **Parte C** destina-se a ocorrência de sinais e sintomas vivenciados nas etapas pré e pós transplante coletados por meio de entrevista.

Este instrumento foi construído com base em achados da literatura<sup>(43,47,106)</sup> e modificado de acordo com a sugestão de juízes que integraram o processo de validação

aparente do instrumento. Participaram cinco profissionais com reconhecido saber em pesquisa científica, um deles com vasta experiência na área de TCTH; três especialistas em construção de instrumentos e um, em oncologia e quimioterapia. Dois dos juízes sugeriram inclusões na Parte A, três na Parte B e dois na Parte C do instrumento com o intuito de melhorar a abrangência dos questionamentos relacionados ao transplante. Procurou-se contemplar as sugestões dos juízes, desde que consideradas pertinente aos objetivos do estudo. Após o estudo piloto, entretanto, optou-se em suprimir a Parte C do instrumento e incluí-la como um dos registros diários referente ao período de hospitalização.

### **5.5.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)**

O **PSQI-BR** (Anexo 2) é um instrumento destinado a avaliação da qualidade subjetiva do sono, no último mês, e a ocorrência de distúrbios do sono. O instrumento é constituído de sete componentes: qualidade subjetiva de sono (questão 6); latência de sono (questão 2 e 5<sup>a</sup>); duração do sono (questão 4); eficiência habitual do sono (percentual entre a duração do sono, informada na questão 4, e o tempo despendido no leito, calculado pela resposta às questões 1 e 3); distúrbios do sono (questões 5b a 5j); uso de medicamentos para dormir (questão 7) e disfunção diurna (questões 8 e 9). Cada componente recebe uma pontuação que varia de zero a três. O escore global é obtido pela soma desses valores. Quanto maior a pontuação, pior é a qualidade de sono. Um escore global maior do que cinco, portanto, indica má qualidade de sono, ou seja, grandes dificuldades em pelo menos dois componentes do instrumento ou dificuldades moderadas em mais de três componentes<sup>(104,107)</sup>. A exemplo de algumas referências, verificou-se o uso de escores mais elevados na identificação do sono de má qualidade<sup>(53,108)</sup>. Entretanto, optou-se em manter o ponto de corte do instrumento validado no Brasil. O uso do escore, ao invés da classificação boa ou má qualidade de sono, permite a comparação dos resultados com um maior número de estudos e foi a opção adotada neste estudo. O instrumento consta, ainda, de cinco questões abertas a serem respondidas pelos companheiros de quarto. Entretanto, tais questões não foram utilizadas neste estudo.

### **5.5.3 Short Form-12 (SF-12)**

O **SF-12** (Anexo 3) consiste em uma versão breve, porém válida, do SF-36, que tem sido utilizado também para pacientes portadores de doenças oncológicas e para

aqueles submetidos ao TCTH<sup>(109-111)</sup>. Trata-se de um questionário genérico constituído pelo componente físico (PCS) e mental (MCS), que foi submetido a um estudo de reprodutibilidade, do tipo teste e re-teste, para análise do coeficiente de correlação interclasse com o SF-36. Cada componente é pontuado em uma escala que varia de 0 a 100 indicando, respectivamente, pior e melhor qualidade de vida sem, contudo, apresentar um ponto de corte para a classificação do componente avaliado. O instrumento aborda questões sobre atividades que o paciente realiza no seu dia-a-dia e fatores que o impedem de executá-las (dor, problemas emocionais), bem como questionamentos quanto à energia, sensação de desânimo e depressão, calma e tranquilidade e interação social percebidas pelo paciente nas quatro semanas anteriores à aplicação do instrumento<sup>(112-114)</sup>.

#### **5.5.4 Diário de Sono (DS)**

Desenvolveu-se uma versão de **DS** simplificada (Apêndice 3), baseada no instrumento utilizado pelos pesquisadores do Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos (GMDRB) da Universidade de São Paulo, com o objetivo de obter informações que permitissem, sobretudo, caracterizar e avaliar o CVS dos indivíduos ao longo do período escolhido que, neste estudo, correspondeu ao período de hospitalização. Por meio deste instrumento, o sono dos pacientes foi avaliado quanto a sua continuidade (alocação temporal - início e término do sono; fragmentação - latência para início do sono e interrupções do sono noturno; cochilos durante o dia), quantidade (duração e eficiência do sono noturno) e qualidade subjetiva. A questão sobre qualidade de sono foi respondida com o auxílio de uma escala visual analógica (EVA). A EVA tem sido utilizada para medir sintomas subjetivos<sup>(115)</sup> e o maior número de estudos empregam-na na avaliação da intensidade da dor. Neste estudo, a EVA foi confeccionada em plástico e percorrida por um cursor que foi movido pelo sujeito em resposta à questão de qualidade de sono. Na face voltada para o sujeito, consta uma escala com a medida exata de dez centímetros e, na face voltada para o pesquisador, encontra-se acoplada uma régua invertida, ou seja, com uma escala decrescente de 10 a 0, para que o pesquisador pudesse registrar a medida referente à resposta do participante<sup>(115-116)</sup>. O **DS** foi, ainda, utilizado para o registro diário de sinais e sintomas que pudessem ser referidos pelos pacientes durante a hospitalização.

### 5.5.5 Escala de Fadiga

A **Escala de Fadiga** (Anexo 4) foi retirada da questão **sete** do instrumento de Fadiga de Piper – revisado<sup>(89)</sup>. Originalmente, é uma escala discreta numerada de zero a dez, que corresponde à intensidade da fadiga sentida pelo sujeito, ou seja, ‘fadiga leve’ e ‘fadiga intensa’, respectivamente. Entretanto, neste estudo, utilizou-se a mesma EVA aplicada para a obtenção da resposta de qualidade de sono do **DS**. Para a obtenção da resposta foi feita a leitura de uma definição de fadiga<sup>(37)</sup>, que consta no Anexo 4, e solicitado ao sujeito que respondesse à questão: “*Durante o último mês, você sentiu fadiga?*”. Em resposta afirmativa, foi solicitado ao sujeito que movesse o cursor da EVA para uma posição que fosse correspondente a intensidade de sua fadiga. A resposta encontrada no verso (face voltada para o pesquisador) foi registrada e, posteriormente, revertida para uma escala crescente de 0 a 10.

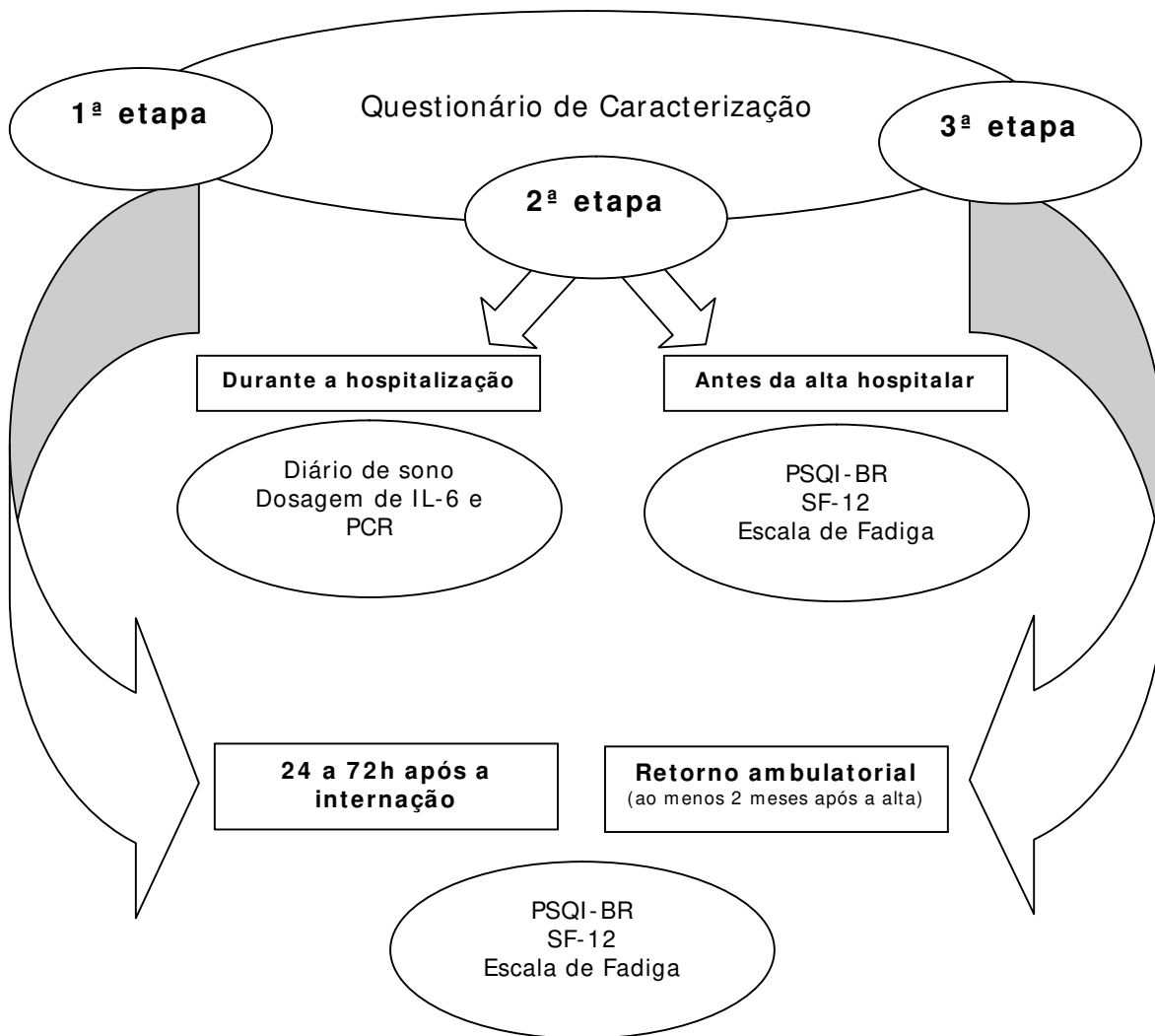
## 5.6 Procedimento de Coleta de Dados

A coleta de dados foi iniciada após autorização dos responsáveis pela enfermagem de TCTH, pelo ambulatório do hemocentro e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade em que o estudo foi realizado. Teve duração de 16 meses, contemplando o período de fevereiro de 2011 a maio de 2012.

Antes de dar início à pesquisa, foi necessária autorização junto aos responsáveis da unidade de internação de TCTH para instalar relógios de parede, em caráter temporário, nos quartos dos pacientes, a fim de que fosse possível o registro dos dados relacionados ao padrão de CVS durante a hospitalização.

Preocupou-se em fazer contato com a equipe de enfermagem, antes da coleta de dados diária e nos dias de coleta no ambulatório de TCTH, com a finalidade de interferir o mínimo possível nos cuidados prestados e obter informações sobre o estado geral dos pacientes e outras, ainda, necessárias para o desenvolvimento do estudo.

Na Figura 1 encontra-se um fluxograma da coleta de dados indicando o momento em que cada um dos instrumentos foi aplicado.



**Figura 1: Fluxograma da coleta de dados indicando as etapas do estudo. Campinas, 2011-2012.**

O preenchimento do **QC** foi iniciado na hospitalização, logo após a internação do sujeito na enfermaria de TCTH, e finalizado no retorno ambulatorial dos sujeitos, sendo a **Parte A** totalmente preenchida durante a permanência do paciente na enfermaria e a **Parte B**, complementada no retorno ambulatorial.

Durante a hospitalização, foi realizada a dosagem de IL-6 e PCR, cujo registro consta da **Parte B** do instrumento. As amostras de sangue para este fim foram coletadas próximo às seis horas da manhã pelos enfermeiros do TCTH, juntamente com os exames de rotina dos pacientes; acondicionadas e encaminhadas, em seguida, aos laboratórios

de destino pelo próprio pesquisador e seus colaboradores. Todos os dias em que as amostras se faziam necessárias, recados visuais eram deixados para a equipe do TCTH como lembrete. Este processo mostrou-se viável. As análises das amostras foram realizadas por laboratórios vinculados à Universidade e não constituem parte do protocolo de acompanhamento dos pacientes submetidos ao TCTH nesta Instituição.

A dosagem dos marcadores do processo inflamatório, IL-6 e PCR, foram realizadas em sete momentos da hospitalização: antes do início do condicionamento (T1); durante o condicionamento (T2); no dia do transplante (T3), ou D0; antes do Nadir – menor contagem de neutrófilos após o condicionamento (T4), antes da enxertia de neutrófilos (T5), após a enxertia de neutrófilos (T6) e antes da alta hospitalar (T7). Tal procedimento de coleta de dados foi baseado na metodologia utilizada por Wang et al (2008) <sup>(53)</sup> e readequado para a realidade do estudo, a fim de estabelecer uma padronização que permitisse a comparação destes momentos entre indivíduos submetidos a diferentes tipos de condicionamentos. Para se realizar as dosagens mencionadas, foi acrescentado um frasco com nove mililitros de sangue à coleta rotineira de exames dos pacientes, sem implicar em punção adicional.

Os instrumentos **PSQI-BR**, **SF-12** e a **Escala de Fadiga** foram aplicados em três etapas: de 24 a 72 horas após a hospitalização na enfermaria de TCTH (1º); em data próxima a alta hospitalar, preferencialmente nas últimas 48 horas de permanência do participante na enfermaria (2º) e pelo menos dois meses após a alta hospitalar referente ao transplante, no retorno ambulatorial do paciente no hemocentro (3º). O **DS** foi aplicado diariamente durante o período em que o paciente permaneceu hospitalizado tendo-se o prazo de um a três dias, após a hospitalização, para o seu início. O último dia de coleta, por sua vez, ocorreu o mais próximo possível da data de alta hospitalar do paciente.

O preenchimento de todos os instrumentos foi realizado pelo pesquisador e por colaboradores previamente treinados para a coleta de dados. As informações relacionadas ao estado clínico do paciente durante e após a hospitalização (infecções, resultados de exames laboratoriais, uso de medicamento, tratamentos), destacando-se dados relativos ao transplante, foram coletadas do prontuário dos participantes e de outros registros pertencentes às Unidades em que o estudo foi realizado.



A coleta de dados inicial durou de 30 a 90 minutos, o que incluiu as orientações sobre o estudo e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a aplicação da **Parte A do QC**, o **PSQI-BR**, o **SF-12** e a **Escala de Fadiga**. Posteriormente, a coleta diária (aplicação do **DS** e questionamento acerca dos sinais e sintomas) mostrou-se bastante rápida (5 a 10 minutos) para cada paciente. A 2ª e a 3ª etapa do estudo, (reaplicação do **PSQI-BR**, do **SF-12** e da **Escala de Fadiga**) teve a duração de 30 minutos cada.

Algumas condições específicas da internação para o TCTH, principalmente o desenvolvimento de mucosite em alguns pacientes, impossibilitou a coleta de alguns dados durante o período de hospitalização. Nestas situações, a coleta foi limitada à aplicação da EVA, para o registro da qualidade de sono, e dos sinais e sintomas, cujas respostas 'SIM' ou 'NÃO' podiam ser obtidas com o movimento da cabeça. Esta forma de registro não impactou negativamente a coleta de dados por se tratar de uma exceção à maioria dos dias.

## 5.7 Análise de Dados

### 5.7.1 Definição das Variáveis

#### 5.7.1.1 Variáveis dependentes

- **Qualidade do sono segundo o PSQI-BR:** variável obtida por meio da resposta dos sujeitos; foi avaliada por meio do valor do escore global do PSQI-BR, correspondente à soma dos sete componentes, em três etapas: antes da hospitalização, durante a hospitalização para a realização do transplante e a partir de 60 dias após a alta hospitalar. Foi utilizada como variável numérica discreta.
- **Duração do sono durante a hospitalização:** variável numérica contínua, obtida por meio das respostas dos sujeitos ao DS quanto ao horário de início e término do sono noturno durante a hospitalização, e calculada pelo pesquisador subtraindo o primeiro do segundo horário.
- **Latência do sono durante a hospitalização:** variável numérica contínua, obtida por meio das respostas dos sujeitos ao DS quanto ao horário em que decidiu

dormir e o horário em que estima ter adormecido, calculada pelo pesquisador subtraindo o primeiro do segundo horário.

- **Interrupções do sono durante a hospitalização:** variável categórica com resposta dicotômica SIM ou NÃO, fornecida pelos sujeitos, quanto à ocorrência de interrupções do sono noturno.
- **Qualidade do sono durante a hospitalização:** variável numérica contínua, avaliada por meio de uma EVA, respondida diariamente pelos pacientes, com a qual foi calculada a média e a variação da qualidade do sono na hospitalização.
- **Cochilos diurnos durante a hospitalização:** variável categórica com resposta dicotômica SIM ou NÃO, fornecida pelos sujeitos, quanto à ocorrência de cochilo durante o dia. Foi utilizada, também, como variável categórica 'maior ou menor incidência de cochilos' durante a hospitalização.

#### 5.7.1.2 Variáveis independentes

- **Sexo:** variável categórica informada pelo participante do estudo, definida por duas categorias: feminino ou masculino.
- **Idade:** foi calculada pelo pesquisador a partir da data de nascimento dos sujeitos obtida no prontuário. Foi utilizada como variável contínua.
- **Diagnóstico:** diagnóstico de câncer hematológico, registrado no prontuário do paciente, que levou à necessidade de realização do TCTH. Foi utilizado como variável categórica definida pelas seguintes categorias: Leucemia, Mieloma Múltiplo e Linfoma.
- **Qualidade de vida:** foi avaliada por meio do escore obtido no PCS e no MCS a partir das respostas dos sujeitos ao SF-12. Foi utilizado como variável numérica contínua com pontuação de 0 a 100 para cada componente.
- **Tipo de TCTH:** tipo de transplante a que os sujeitos foram submetidos, conforme registrado no prontuário dos pacientes. Foi utilizado como variável categórica definida pelas categorias: autólogo, alogênico (relacionado e não-relacionado) e singênico.

- **Irradiação Corporal Total:** definida pela realização ou não de radioterapia durante o período de condicionamento. Foi trabalhada como variável categórica, SIM ou NÃO, mediante consulta aos prontuários.
- **Fadiga:** foi obtida mediante a resposta do sujeito à questão “*Durante o último mês, você sentiu fadiga?*”, como variável categórica dicotômica, SIM ou NÃO, e por meio de uma EVA que pode variar de zero (fadiga leve) a dez (fadiga intensa), como variável numérica contínua, em três etapas do estudo: logo após a hospitalização, antes da alta hospitalar e no retorno ambulatorial. Segundo o consenso do *Comprehensive Cancer Network*<sup>(117)</sup>, para escalas numéricas de zero a dez, a fadiga pode ser considerada como leve (de zero a um), moderada (de quatro a seis) ou intensa (de sete a dez).
- **Dosagem de IL-6:** variável numérica contínua, correspondente aos valores séricos da IL-6, dosados em laboratório e obtidos nos seguintes momentos: antes do início do condicionamento (T1), durante o condicionamento (T2), no dia do transplante – dia 0 (T3), antes do Nadir – menor contagem de neutrófilos após o condicionamento (T4), antes da enxertia de neutrófilos (T5), após a enxertia de neutrófilos (T6) e antes da alta hospitalar (T7).
- **Dosagem de PCR:** variável numérica contínua, correspondente aos valores séricos da PCR, dosados em laboratório e obtidos nos seguintes momentos: antes do início do condicionamento (T1), durante o condicionamento (T2), no dia do transplante – dia 0 (T3), antes do Nadir – menor contagem de neutrófilos após o condicionamento (T4), antes da enxertia de neutrófilos (T5), após a enxertia de neutrófilos (T6) e antes da alta hospitalar (T7).
- **Número de sinais e sintomas:** variável numérica discreta obtida a partir das respostas SIM ou NÃO dadas aos questionamentos diários dos seguintes sinais e sintomas referidos pelos sujeitos: náusea, vômito, falta de apetite, boca seca, dor, formigamento nos pés/ mãos, falta de ar, tristeza, angústia, dificuldade de lembrar-se das coisas e outros (baseado no instrumento M.D. Anderson Symptom Inventory – MDASI de Cleeland et al., 2000)<sup>(106)</sup>, com acréscimo de dois itens sugeridos por juízes (medo e prurido corporal). Foi coletada diariamente, durante o

período de hospitalização e mediante a resposta dos pacientes. A definição dos sinais e sintomas encontra-se a seguir:

**Náusea:** Enjôo ou ânsia, sensação desagradável bem descrita pelas expressões familiares ânsia de vômito ou estômago embrulhado, vontade de vomitar<sup>(118)</sup>;

**Vômito:** ato de vomitar<sup>(118)</sup>;

**Falta de apetite:** inapetência, não sente fome ou vontade de se alimentar (baseado na definição de '*inapetência*' Michaelis, 2009)<sup>(118)</sup>;

**Boca seca:** sem saliva, sem umidade (baseado na definição de '*secura*' Michaelis, 2009)<sup>(118)</sup>;

**Dor:** sensação desagradável ou penosa causada por estado anormal (=doença) do organismo ou de parte dele, sofrimento físico<sup>(118)</sup>;

**Formigamento nos pés/ mãos:** dormência dos pés e das mãos, sensação como a causada por formigas que andam sobre a pele<sup>(118)</sup>;

**Falta de ar:** dificuldade em respirar, sensação de sufocamento (baseado na definição de '*sufocamento/ sufocação*' Michaelis, 2009)<sup>(118)</sup>;

**Tristeza:** falta de alegria<sup>(118)</sup>;

**Angústia:** aflição, estado de exagerada ansiedade<sup>(118)</sup>;

**Dificuldade de lembrar-se das coisas:** esquecimento, falta de memória (baseada na definição de '*esquecimento*' Michaelis, 2009)<sup>(118)</sup>;

**Medo:** perturbação resultante da idéia de um perigo real ou aparente ou da presença de alguma coisa estranha ou perigosa<sup>(118)</sup>;

**Prurido (coceira no corpo):** Sensação que leva o indivíduo a coçar-se<sup>(118)</sup>.

### 5.7.1.3 Variáveis descritivas

- **ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*):** variável numérica, compreende as categorias zero, um e dois. Corresponde ao resultado da aplicação da escala ECOG, que permite a classificação dos pacientes oncológicos de acordo com a

sua capacidade de realizar atividades de vida diária, utilizada neste estudo para selecionar candidatos aptos a participar da pesquisa.

- **Estado conjugal:** variável categórica, classificada em: solteiro, casado/ união estável, viúvo, divorciado/ separado, baseada em informações do IBGE<sup>(119)</sup>. Optou-se por associar em uma única categoria os desquitados ou separados judicialmente e os divorciados, bem como os casados e aqueles que mantêm uma união estável.
- **Escolaridade:** referida pelo sujeito a partir da resposta aos questionamentos ‘último ano de estudo completo’ e ‘anos de estudo completo’, foi utilizada segundo as seguintes categorias: nenhum ano de estudo, de 1 a 4 anos, de 5 a 8 anos e de 9 anos de estudo ou mais.
- **Profissão:** variável nominal informada pelo sujeito posteriormente categorizada em atividade laboral realizada por ‘conta própria’, ‘empregado’, ‘estudante’ e trabalho ‘não remunerado’.
- **Religião:** variável dicotômica nominal referida pelo sujeito quanto à presença de crença religiosa. Composta pelas categorias SIM e NÃO.
- **Arranjo familiar:** variável categórica nominal obtida por meio do questionamento sobre as pessoas que moram, atualmente, com o participante do estudo. Classificado em: sozinho, família e outros.
- **Tempo de arranjo familiar:** variável numérica referida pelo sujeito em resposta ao tempo em que se encontra no arranjo familiar atual. Foi posteriormente categorizada de ‘um a cinco anos’, de ‘seis a dez anos’ e ‘maior do que dez anos’.
- **Renda familiar:** variável categórica ordinal referente à renda familiar em salários mínimos (SM) referida pelo participante. Classificada em: menor do que um SM, entre um e cinco SM, entre seis e dez SM, e acima de 10 SM. Baseada em informações do IBGE<sup>(120)</sup>, optou-se por reduzir o número de categorias originalmente proposto.
- **Últimos tratamentos realizados:** referente aos tratamentos anteriores à realização do TCTH. Variável referida pelo participante, definida pelas categorias

quimioterapia, radioterapia e outros. A opção outros tratamentos, quando presente, possibilitava o registro do evento.

- **Tempo entre diagnóstico e transplante:** variável numérica obtida mediante a diferença entre a data aproximada do diagnóstico que levou à indicação do transplante e a data de realização do transplante. Foi obtida por meio de consulta ao prontuário.
- **Regime de condicionamento:** variável nominal, compreende a descrição dos quimioterápicos, administração de linfoglobulina (ATG) e outros medicamentos, presença ou ausência de irradiação corporal total utilizados para a aplasia da medula, obtidos por meio de consulta aos prontuários, dentre os seguintes: bussulfano, carmustina, ciclofosfamida, citarabina, etoposide, fludarabina, melfalan, dentre outros, e um imunossupressor, a linfoglobulina. A opção outros permite o registro dos quimioterápicos utilizados que não se encontram relacionados.
- **Duração do regime de condicionamento:** número de dias em que foram administrados os quimioterápicos utilizados para a aplasia da medula (variável numérica discreta), obtido por meio de consulta ao prontuário.
- **Acesso venoso:** corresponde ao tipo de acesso utilizado para a infusão dos quimioterápicos e das células-tronco hematopoiéticas. É uma variável nominal, obtida por meio dos registros de prontuário e da observação do paciente, composta pelas categorias: cateter central de curta permanência, cateter central de longa permanência totalmente implantado, cateter central de longa permanência semi-implantável (tipo Hickman), acesso venoso periférico e outro. A opção outro permitiu o registro do tipo de cateter.
- **Duração da hospitalização:** variável numérica discreta obtida a partir da diferença entre a data de internação e da alta hospitalar do participante. Foi obtida em consulta ao prontuário.
- **Horário do transplante:** variável numérica que foi obtida por meio de registro em prontuário.

- **Fonte das células-tronco hematopoiéticas:** variável categórica nominal obtida por meio de registro em prontuário, compreendendo as categorias: medula óssea, célula tronco periférica e cordão umbilical.
- **Reação na infusão das células-tronco hematopoiéticas:** variável categórica dicotômica, composta pelas categorias SIM e NÃO.
- **Tempo decorrido entre o TCTH e a data de enxertia de neutrófilos:** variável numérica discreta obtida mediante o cálculo do número de dias decorridos entre a data do transplante e a elevação da contagem das células sanguíneas. Obtida por meio de consulta ao prontuário.
- **Nadir:** variável numérica discreta obtida mediante o cálculo do número de dias decorridos entre a data do transplante e a data em que a contagem dos neutrófilos encontra-se mais baixa, igual a zero. Foi obtida por meio de registro do prontuário.
- **Complicações do TCTH na hospitalização:** variável categórica, referente às complicações registradas no prontuário, ocorridas após o transplante e durante a hospitalização, definida pelas categorias: rejeição do enxerto, infecções, doença enxerto x hospedeiro, reações a hemoderivados, suspeita de/ toxicidade, outras complicações. Cada categoria compreende as respostas SIM e NÃO. A opção outras complicações, quando presente, possibilitou o registro do evento.
- **Estado clínico do paciente no retorno ambulatorial:** variável categórica, obtida no prontuário. Compreende as complicações ocorridas após o transplante e identificadas posteriormente a alta hospitalar (rejeição do enxerto, infecções, doença enxerto x hospedeiro, suspeita/ toxicidade, outras complicações) e problemas de saúde não relacionados ao transplante. Cada categoria compreende as respostas SIM e NÃO. A opção outras complicações e problemas de saúde não relacionados ao transplante, quando presentes, possibilitaram, ainda, o registro do evento.
- **Uso de medicamentos não quimioterápicos:** variável dicotômica nominal com as respostas SIM ou NÃO, coletadas do prontuário, referente ao uso de medicação pertencente às categorias corticoesteróides, antieméticos, analgésicos,

sedativos e ansiolíticos, antialérgicos, imunossupressores e outros. Foi coletada nas três etapas do estudo.

### 5.7.2 Análise estatística dos dados

Os dados foram digitados em planilha eletrônica e analisados por meio de estatística descritiva e tabelas de frequência, com uso do programa SAS versão 9.2 e do SPSS versão 17.0. O tratamento dos dados foi realizado com orientação e auxílio de um profissional estatístico especializado nesse tipo de assessoria, lotado na Instituição do pesquisador. As variáveis de interesse foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilkes, verificando-se distribuição diferente da normal e, portanto, optando-se pelo uso de testes não-paramétricos.

O escore total do **PSQI-BR** foi comparado entre as três etapas do estudo por meio de análise de variância (Anova) de Friedman, a fim de verificar modificações na qualidade de sono entre as três etapas do estudo. Com o intuito de comparar os momentos entre si, dois a dois, foi utilizada a correção de Bonferroni. O nível de significância adotado para estas três comparações foi, portanto, de 1,67%. A Anova de Friedman também foi utilizada para comparar a intensidade da fadiga e a variação do PCS e do MCS nas três etapas do estudo.

O teste de correlação de postos de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre o escore total do **PSQI-BR** e o PCS e o MCS do **SF-12** nas três etapas do estudo; a correlação entre o escore do **PSQI-BR** e as variáveis contínuas idade e intensidade de fadiga das três etapas do estudo e a correlação entre a PCR, a IL-6, o número de sinais e sintomas e a duração, a latência e a qualidade de sono (EVA) nos sete momentos de coleta avaliados. As correlações foram descritas como negativas ou positivas e, ainda, como fracas ( $\pm 0,1$  a  $\pm 0,3$ ), moderadas ( $\pm 0,4$  a  $\pm 0,6$ ) ou fortes ( $\pm 0,7$  a  $\pm 0,9$ )<sup>(121)</sup>.

Para avaliar a associação entre a variável dependente **qualidade do sono segundo o PSQI-BR** e as variáveis independentes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, para comparação entre variáveis com duas categorias (sexo, realização de irradiação corporal total, presença de fadiga, tipo de TCTH), e o teste de Kruskal-Wallis, para comparação entre variáveis com mais de duas categorias (diagnóstico). Optou-se em utilizar apenas duas (transplante autólogo e alogênico) de um total de quatro categorias



(transplante autólogo, singênico, alogênico relacionado e não-relacionado) para avaliar a associação entre a qualidade de sono e o tipo de TCTH, uma vez que alguns tipos de transplante, como o singênico e o alogênico não-relacionado, foram realizados para um número reduzido de sujeitos durante o desenvolvimento deste estudo.

Foram aplicados modelos de regressão logística simples e, posteriormente, um modelo múltiplo na tentativa de identificar os fatores intervenientes na qualidade do sono e controlar possíveis variáveis de confusão. Os modelos foram aplicados nas três etapas do estudo. Utilizou-se como variáveis independentes aquelas cujo valor de **p** foram inferiores a 0,20 na análise bivariada.

O **DS** foi avaliado por meio de estatística descritiva e da variabilidade das características do CVS. Os resultados foram divididos em duas categorias: antes e após o transplante, as quais foram comparadas por meio do teste de Wilcoxon. Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para avaliar a associação entre as características do sono (duração, latência e qualidade de sono segundo a EVA) e a presença ou ausência de cada uma das complicações referentes ao TCTH (rejeição do enxerto, infecções, doença enxerto x hospedeiro, reações a hemoderivados, suspeita de toxicidade e outras complicações). Foi verificada, ainda, a associação entre as características duração, latência e qualidade de sono (EVA) e a incidência de cochilos diurnos durante a hospitalização, por meio do teste de Mann-Whitney. Para tal análise, os sujeitos foram divididos em duas categorias, maior ou menor incidência de cochilos diurnos, em função da média de cochilos ocorridos durante a hospitalização.

Selecionou-se o **DS** de alguns sujeitos para a construção de actogramas, com a finalidade de avaliar visualmente o padrão de CVS durante a hospitalização. Avaliou-se, portanto, a regularidade do início e da duração do sono noturno, bem como do horário de despertar, e a regularidade do período de ocorrência e de duração dos cochilos diurnos.

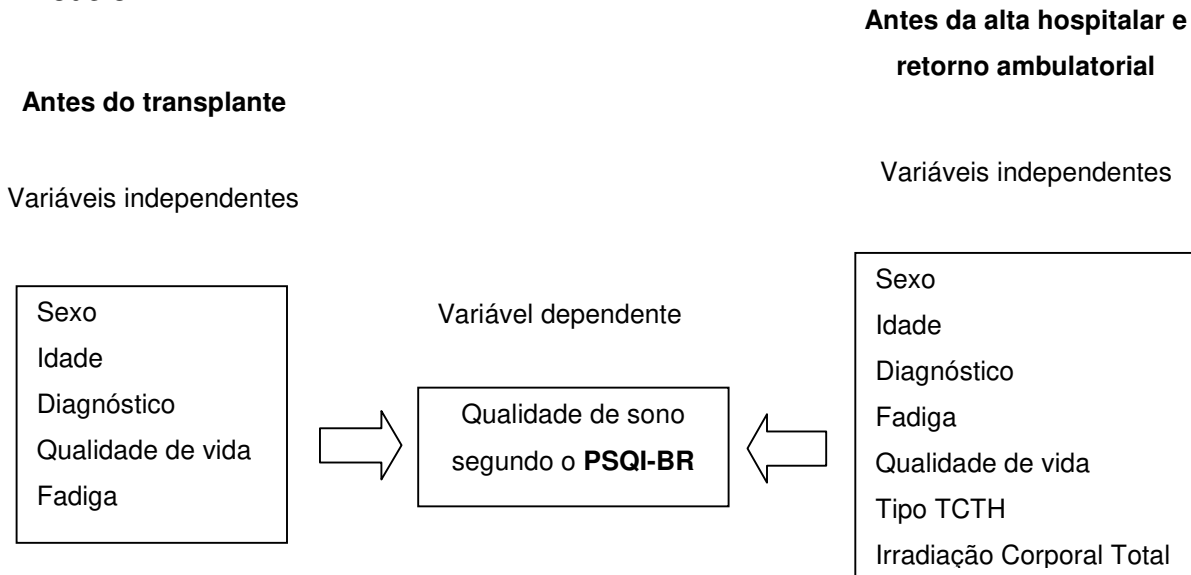
Foram aplicados modelos de regressão linear com a finalidade de identificar o efeito das variáveis independentes (PCR, IL-6 e número de sinais e sintomas), sobre as variáveis dependentes (duração, latência e qualidade de sono, cochilo diurno e interrupções do sono noturno), em dois momentos da internação: antes da enxertia de neutrófilos (T5) e depois da enxertia de neutrófilos (T6). Na construção dos modelos,

entretanto, optou-se em excluir as variáveis cochilos diurnos e interrupções do sono noturno, pois estiveram presentes para todos os sujeitos ao longo da hospitalização.

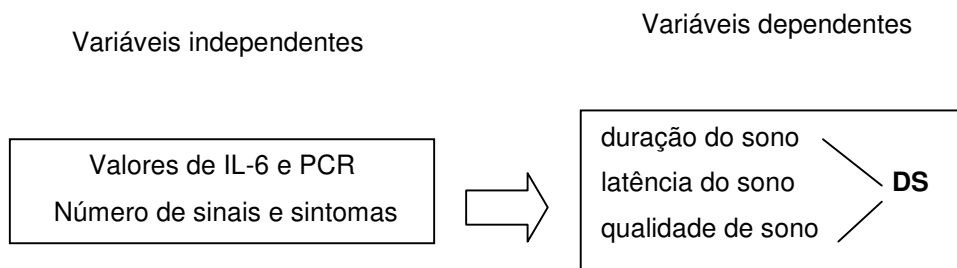
## 5.8 Modelo Operacional

Em função dos objetivos do estudo e das hipóteses levantadas, definiu-se os seguintes modelos operacionais:

### Modelo 1



### Modelo 2



## 5.9 Estudo Piloto

Em janeiro de 2011, foi realizado um estudo piloto, na enfermaria de TCTH, com três pacientes que atendiam aos critérios de inclusão na pesquisa. Um destes pacientes

foi acompanhado, posteriormente, no retorno ambulatorial e dois evoluíram para óbito, um deles ainda na hospitalização.

O estudo piloto teve por finalidade verificar a aplicabilidade dos instrumentos e do método de pesquisa, viabilizar a coleta da amostra sanguínea utilizada para a dosagem da PCR e da IL-6 e identificar possíveis impedimentos para o desenvolvimento do estudo, resultando nos procedimentos de coleta de dados descritos anteriormente.





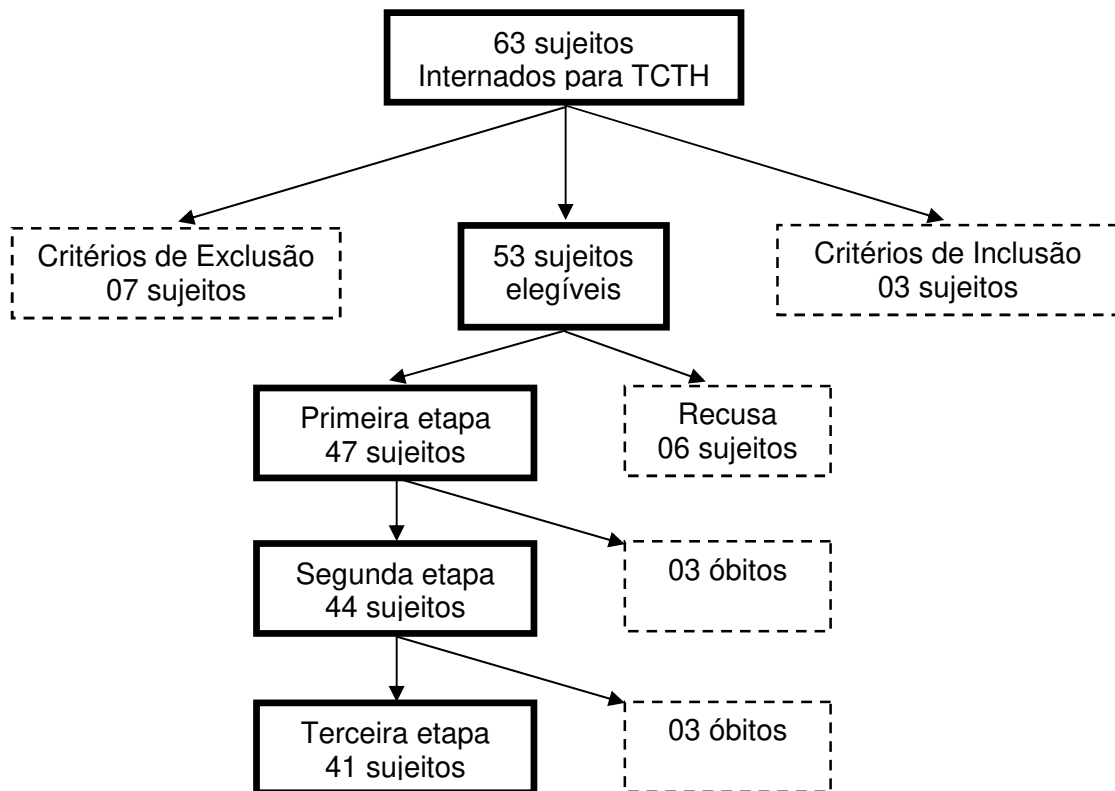


### 6.1 Apresentação dos resultados

Os resultados, inicialmente, trazem informações sobre a composição da amostra; as características dos sujeitos quanto a aspectos sócio-econômicos, demográficos e relacionados ao TCTH. Posteriormente, são apresentados os dados obtidos nas três etapas do estudo: primeira etapa, anterior à hospitalização; segunda etapa, durante a hospitalização e terceira etapa, no retorno ambulatorial, após a alta hospitalar.

### 6.2 Composição da amostra

A **Figura 2** mostra o número de sujeitos que integraram o estudo em cada uma de suas etapas.

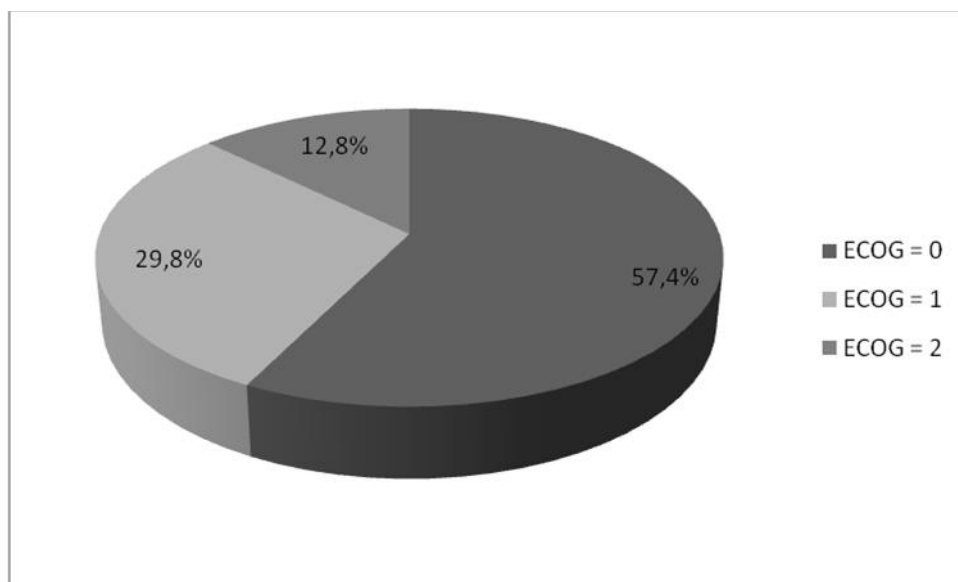


**Figura 2: Número de sujeitos que integraram cada etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Conforme a **Figura 2**, sete pacientes internados na enfermaria não puderam participar do estudo por se enquadrarem nos critérios de exclusão (realização de TCTH

devido à síndromes mielodisplásicas ou anemias e hospitalização anterior há menos de 30 dias) e três, devido aos critérios de inclusão (menores de 18 anos, estado de confusão e ECOG maior do que dois). O estudo foi iniciado com 47 sujeitos dos quais 41 participaram das três etapas do estudo.

O **Gráfico 1** apresenta a distribuição dos sujeitos quanto à classificação na Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* – Estado funcional (ECOG), critério de inclusão utilizado no estudo.



**Gráfico 1: Distribuição dos sujeitos segundo a Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* – Estado funcional (ECOG). Campinas, SP, 2011-2012.**

Houve predomínio de participantes com ECOG igual a zero, ou seja, sujeitos completamente ativos e capazes de realizar atividades sem restrições (n=27/47), seguido por aqueles com restrição de atividades físicas rigorosas, porém capazes de realizar trabalhos leves e de natureza sedentária (ECOG=1; n=14/47).

### **6.3 Caracterização dos sujeitos quanto a aspectos sócio-econômicos e demográficos**

Participaram do estudo 23 sujeitos do sexo feminino (23/47 ou 48,9%) e 24 do sexo masculino (24/47 ou 51,1%); com idade entre 21 e 70 anos, em média 48,8 anos ( $\pm$



14,3) e com mediana de 50 anos. A **Tabela 1** mostra a distribuição dos sujeitos quanto aos aspectos sócio-econômicos e demográficos.

**Tabela 1: Distribuição dos sujeitos quanto a aspectos sócio-econômicos e demográficos. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Características dos sujeitos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Estado Conjugal</b>		
União estável ou casados	38	80,8
Separados ou divorciados	4	8,5
Solteiros	3	6,4
Viúvos	2	4,3
<b>Arranjo familiar</b>		
Família	43	91,6
Sozinho	2	4,2
Outros	2	4,2
<b>Tempo de arranjo familiar</b>		
1 e 5 anos	6	12,7
6 e 10 anos	7	14,9
Mais de 10 anos	34	72,4
<b>Anos de estudo</b>		
Nenhum	2	4,3
De 1 a 4 anos	15	31,9
De 5 a 8 anos	13	27,6
9 anos ou mais	17	36,2
<b>Categoria Profissional</b>		
Por conta própria	19	40,4
Empregado	19	40,4
Atividades não remuneradas	6	12,8
Estudantes	3	6,4
<b>Renda Familiar</b>		
Menor do que 1 salário mínimo	2	4,3
Entre 1 e 5 salários mínimos	37	78,7
Entre 6 e 10 salários mínimos	4	8,5
Maior do que 10 salários mínimos	3	6,4
Sem informação	1	2,1

Conforme a Tabela 1, predominaram sujeitos com união estável, que moram com a família e cuja constituição de arranjo familiar se mantém há mais de 10 anos; que trabalham por conta própria ou que ocupam o *status* de empregado e cujo rendimento familiar é entre um e cinco salários mínimos. Quanto aos anos de estudo, verificou-se predomínio de sujeitos com mais de nove anos de estudo formal, seguido por aqueles com escolaridade entre um e quatro anos.

#### 6.4 Caracterização dos sujeitos quanto a aspectos do transplante de células-tronco hematopoiéticas

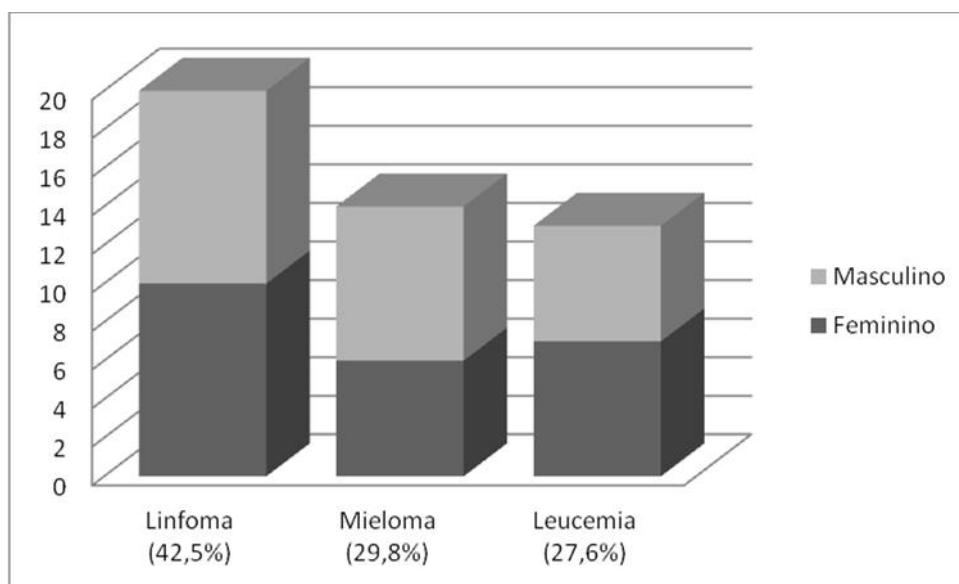
A Tabela 2 mostra os medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos sujeitos antes da hospitalização.

**Tabela 2: Medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos participantes do estudo antes da hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Medicamentos não quimioterápicos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Corticoesteróides	6	12,8
Sedativos/ ansiolíticos	4	8,5
Imunossupressores	2	4,3
Antieméticos	1	2,1
Analgésicos	1	2,1
Antialérgicos	0	0
Outros	9	19,1

A categoria **outros** foi aquela mencionada por um maior número de participantes do estudo. Esta categoria englobou, sobretudo, os medicamentos de uso contínuo tais como: antihipertensivos, redutores do colesterol, hipoglicemiantes orais e outros medicamentos para patologias associadas que o paciente estivesse em uso.

O **Gráfico 2** mostra a distribuição dos sujeitos, quanto ao diagnóstico que levou à necessidade do TCTH, em função do gênero.



**Gráfico 2: Distribuição dos sujeitos quanto ao diagnóstico do câncer hematológico em função do gênero. Campinas, SP, 2011-2012.**

O linfoma foi o diagnóstico predominante entre os participantes do estudo, sobretudo o do tipo não Hodgkin (15/20). O tempo decorrido entre o diagnóstico do câncer hematológico e a realização do transplante foi em média de 29 meses ( $\pm$  28,4 meses), com mediana de 23 meses.

Na **Tabela 3**, observam-se as características dos sujeitos relacionadas ao TCTH.

**Tabela 3: Distribuição dos sujeitos quanto às características do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Características do TCTH</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tratamentos anteriores</b>		
Quimioterapia	47	100,0
Radioterapia	11	23,4
Outros tratamentos	3	6,4
<b>Tipo do TCTH</b>		
Autólogo	28	59,6
Alogênico relacionado	17	36,2
Alogênico não-relacionado	1	2,1
Singênico	1	2,1
<b>Fonte das células-tronco</b>		
Sangue periférico	43	91,5
Medula óssea do doador	4	8,5
<b>Acesso venoso</b>		
Cateter central de curta permanência	31	66
Cateter central de longa permanência semi-implantado	16	34
<b>Reação à infusão</b>		
Ausente	33	70,2
Presente	12	25,5
Sem informação	2	4,3

A Tabela 3 mostra que todos os pacientes submeteram-se a procedimentos quimioterápicos como último tratamento antes da realização do TCTH. Houve predomínio do tipo de TCTH autólogo e de células tronco-hematopoiéticas que tiveram origem a partir do sangue periférico do próprio paciente. No caso dos transplantes alogênicos e singênicos o material foi coletado do doador. Para o maior número dos sujeitos, a infusão das células-tronco se deu a partir de um cateter central de curta permanência e não foram verificados sinais de reação à infusão das células tronco-hematopoiéticas durante o procedimento.

Para 93,6% dos participantes (44/47), a internação na qual participaram deste estudo foi a primeira tentativa de TCTH. Apenas 6,4% (3/47) já haviam tido a experiência de um transplante anterior.

O esquema de condicionamento utilizado para a aplasia da medula varia em função dos tipos de câncer hematológico, para os quais são indicados medicamentos quimioterápicos e, em algumas situações específicas, a irradiação corporal total. A Tabela

4 traz informações relacionadas ao condicionamento a que os sujeitos foram submetidos durante a hospitalização.

**Tabela 4: Distribuição dos sujeitos segundo as características do condicionamento. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Características do condicionamento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Duração do condicionamento (dias)</b>		
Dois	14	29,8
Quatro	8	17,0
Seis	15	31,9
Outros	10	21,3
<b>Irradiação Corporal Total</b>		
Presente	3	6,4
Ausente	44	93,6

O maior número dos sujeitos foi submetido a um esquema de condicionamento de seis dias. Os quimioterápicos utilizados no condicionamento com esta duração são bastante variados e podem incluir as seguintes drogas: melfalan, carmustina, citarabina, etoposide, bussulfano, ciclofosfamida, metotrexato e o imunossupressor linfoglobulina. Em todos os condicionamentos com duração de dois dias utilizou-se o quimioterápico melfalan. Este quimioterápico integrou, ainda, alguns dos esquema de condicionamento de maior duração e foi utilizado para 51% dos participantes (24/47 sujeitos). A irradiação corporal total, que antecede o condicionamento, foi um procedimento realizado somente para 6,4% (3/47) dos sujeitos.

A **Tabela 5** descreve o horário de realização do TCTH, o tempo decorrido para o nadir e para a enxertia de neutrófilos.

**Tabela 5: Análise descritiva da alocação temporal do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Campinas, SP, 2012.**

<b>Características do TCTH</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
Horário de infusão – Manhã	15	31,9%	11:36h	48min	11:30h
Horário de infusão – Tarde	32	68,1%	15:36h	60min	15:30h
Dias decorridos para o Nadir	44*	100%	6,3	2,8	6,0
Dias decorridos para a enxertia	44†	100%	12,7	3,8	11,0

\*n=44: de um total de 47 sujeitos, dois encontravam-se neutropênicos na internação e um foi a óbito antes do nadir; †n=44: de um total de 47 sujeitos, três foram a óbito antes da enxertia.

A Tabela 6 mostra as complicações relacionadas aoTCTH que foram verificadas durante a hospitalização.

**Tabela 6: Complicações relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) durante a hospitalização dos sujeitos. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Complicações do TCTH</b>	<b>n*</b>	<b>%</b>
<b>Infecções</b>	37	78,7
<b>Suspeita de Toxicidade</b>		
Mucosite	33	70,2
Vômito	33	70,2
Dor	32	68,1
Diarreia	30	63,8
Dermatite	6	12,7
Sangramento	4	8,5
Insuficiência Renal Aguda	1	2,1
Doença venoclusiva hepática	0	0
Outras suspeitas de toxicidade	1	2,1
<b>Reação a hemoderivados</b>	4	8,5
<b>GVHD†</b>	1	2,1
<b>Rejeição do enxerto</b>	1	2,1

\*de um total de 47 sujeitos, possibilitando mais de uma resposta por sujeito; †doença *enxerto versus hospedeiro*, do inglês '*graft versus host disease*'.

Durante a hospitalização, verificou-se uma ocorrência elevada de infecções, seguidas pelos sinais e sintomas da categoria **suspeita de toxicidade** com destaque para a incidência de mucosite, vômito, dor e diarreia.

## 6.5 Primeira etapa do estudo

### 6.5.1 Caracterização dos sujeitos antes da hospitalização

A primeira etapa do estudo correspondeu ao período anterior à hospitalização dos sujeitos para a realização do TCTH. Esta etapa contou com a participação de 47 sujeitos e os dados foram coletados nos primeiros dias de internação. Entretanto, para os instrumentos PSQI-BR, SF-12 e a Escala de Fadiga obteve-se os dados de 46 sujeitos.

Para esta etapa do estudo, a análise de consistência interna do PSQI-BR foi satisfatória, com coeficiente Alfa de Cronbach = 0,75. Segundo a pontuação do PSQI-BR, verificou-se que 56,5% dos sujeitos (26/46) apresentaram sono de boa qualidade, enquanto 43,5% (20/46) obtiveram pontuação indicativa de sono de má qualidade no período anterior à hospitalização. Em média, a pontuação geral dos sujeitos foi de 5,9 ( $\pm$  3,9), com mediana de 5,0 pontos. Quando subdivididos segundo a classificação, os sujeitos com boa qualidade de sono apresentaram média e mediana de 3,0 pontos ( $\pm$ 1,3), enquanto aqueles com má qualidade de sono obtiveram média de 9,7 pontos ( $\pm$  2,8), com mediana de 10 pontos.

Quanto à qualidade de vida, os sujeitos apresentaram, no PCS do SF-12, pontuação média de 41,9 ( $\pm$  10,9), com mediana de 40,5 pontos e no MCS, 51 pontos ( $\pm$  10,1), com mediana de 52,1 pontos.

À aplicação da Escala de Fadiga, verificou-se que 56,5% dos participantes (26/46) referiram presença de fadiga no período anterior à hospitalização, com média igual a 3,9 ( $\pm$ 2,5) e mediana igual a 4,7. Segundo o guideline do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*<sup>(17)</sup> tal escore corresponde à fadiga de intensidade moderada. Os demais sujeitos (43,5% ou 20/46) não referiram presença de fadiga nesta etapa do estudo.

A Tabela 7, mostra o resultado do teste de correlação de postos de Spearman aplicado entre o escore do PSQI-BR e os componentes físico e mental do SF-12, a intensidade da fadiga e a idade dos sujeitos.

**Tabela 7: Correlação entre o Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e os componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12), a intensidade da fadiga e a idade dos participantes, na primeira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis	PSQI-BR	
	R de Spearman	p-valor*
<b>PCS</b>	<b>-0,4214</b>	<b>0,0035</b>
<b>MCS</b>	-0,1205	0,4250
<b>Intensidade da fadiga</b>	-0,2450	0,2276
<b>Idade</b>	0,1761	0,2417

\*p-valor ao teste de correlação de postos de Spearman.

Nesta etapa do estudo, verificou-se presença de correlação negativa de moderada magnitude entre o PCS do SF-12 e o escore do PSQI-BR.

A Tabela 8 mostra o resultado da comparação do escore de qualidade de sono (PSQI-BR) em função das características sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, irradiação corporal total e presença de fadiga na primeira etapa do estudo.



**Tabela 8: Comparação dos escores de qualidade de sono, segundo o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), em função das características demográficas e clínicas na primeira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Características dos sujeitos	Pontuação no PSQI-BR				p-valor
	n	Média	dp*	Mediana	
<b>Sexo</b>					<b>0,0229<sup>†</sup></b>
Feminino	22	7,2	3,9	6,5	
Masculino	24	4,7	3,7	3,5	
<b>Diagnóstico</b>					<b>0,0204</b>
Leucemia	12	4,0	2,6	3,5	
Linfoma	20	5,2	3,3	4,5	
Mieloma	14	8,5	4,6	9,5	
<b>Tipo TCTH<sup>§</sup></b>					<b>0,0070<sup>†</sup></b>
Autólogo	28	6,8	4,3	5,0	
Alogênico	17	3,6	2,3	3,0	
<b>Irradiação corporal total</b>					<b>0,1300<sup>†</sup></b>
Não realizada	43	6,1	4,0	5,0	
Realizada	3	2,7	1,5	3,0	
<b>Fadiga</b>					<b>0,0042<sup>†</sup></b>
Ausente	20	4,0	3,0	3,0	
Presente	26	7,4	4,0	6,5	
<b>Faixa etária</b>					<b>0,1585<sup>†</sup></b>
< 40 anos	13	4,6	3,5	4,0	
≥ 40 anos	33	6,4	4,0	5,0	

\*desvio-padrão; <sup>†</sup>p-valor ao teste de Mann-Whitney; p-valor ao teste de Kruskal-Wallis; <sup>§</sup>transplante de células-tronco hematopoéticas.

Verificou-se maior escore, indicativo de pior qualidade de sono, entre indivíduos do sexo feminino, que referiram fadiga, diagnosticados com mieloma e que foram submetidos a TCTH autólogo. Conforme verificado na Tabela 8, a análise destas características obteve p-valor estatisticamente significativo.

### 6.5.2 Fatores preditivos de qualidade de sono na primeira etapa do estudo

As variáveis sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, irradiação corporal total, presença de fadiga, faixa etária e os componentes PCS e MCS foram submetidos ao teste de regressão logística univariada (odds ratio bruto) e múltipla (odds ratio ajustado), cujos

resultados podem ser observados na Tabela 9.

**Tabela 9: Regressão logística univariada e múltipla para fatores preditivos de qualidade de sono na primeira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variável	Odds ratio (bruto)	I. C. (95%)*		p-valor	Odds ratio (ajustado)	I. C. (95%)*		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Sexo</b>				<b>0,0083</b>				<b>0,0118</b>
Masculino	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Feminino	5,25	1,48	18,66		19,92	1,94	204,16	
<b>ICT<sup>†</sup></b>				0,2464	-			-
Ausente <sup>‡</sup>	-							
Presente								
<b>Tipo de TCTH<sup>§</sup></b>				0,0850				0,4467
Alogênico	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Autólogo	3,00	0,84	10,69		3,12	0,17	58,17	
<b>Diagnóstico</b>				0,1205				0,5914
Leucemia	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Linfoma	2,00	0,41	9,74		0,51	0,01	18,13	
Mieloma	5,40	0,98	29,67		1,59	0,03	100,10	
<b>Fadiga</b>				<b>0,0048</b>				0,0837
Ausente	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Presente	6,40	1,66	24,71		5,53	0,80	38,33	
<b>Faixa etária</b>				0,2751				0,1144
< 40 anos	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
>= 40 anos	2,12	0,54	8,26		8,68	0,59	127,04	
<b>PCS (SF-12)<sup>  </sup></b>	0,93	0,88	0,99	<b>0,0283</b>	0,94	0,85	1,03	0,1794
<b>MCS (SF-12)<sup>¶</sup></b>	0,95	0,89	1,01	0,0984	0,95	0,87	1,03	0,2104

\*intervalo de confiança; <sup>†</sup>irradiação corporal total; <sup>‡</sup> valores iguais a zero impossibilitam o cálculo do odds ratio; <sup>§</sup> transplante de células-tronco hematopoiéticas; <sup>||</sup> escore do componente físico do Short-Form 12; <sup>¶</sup> escore do componente mental do Short-Form 12.

Antes do TCTH, verificou-se que, pertencer ao sexo feminino aumentou em quase 20% a chance de ter má qualidade de sono. Entretanto, tal resultado deve ser avaliado com cautela, uma vez que o intervalo de confiança observado foi bastante amplo.

## 6.6 Segunda etapa do estudo

### 6.6.1 Caracterização dos sujeitos durante a hospitalização

A segunda etapa do estudo ocorreu durante a hospitalização. Inicialmente, os dados foram coletados para 47 sujeitos; entretanto, destes, 44 sujeitos finalizaram a segunda etapa do estudo. Os instrumentos PSQI-BR, SF-12 e a Escala de Fadiga foram aplicados para 43 sujeitos.

Apesar da hospitalização para o TCTH ter durado, em média, 30 dias, verificou-se uma grande variabilidade na permanência dos sujeitos no hospital. O período mínimo de hospitalização foi de 17 dias e o máximo, de 163 dias. O término da hospitalização foi determinado pela alta ou pelo óbito do paciente.

O registro do uso de medicamentos não quimioterápicos, durante a hospitalização, mostrou-se elevada em todas as categorias de medicamentos questionadas, conforme mostra a Tabela 10.

**Tabela 10: Medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos participantes do estudo durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Medicamentos não quimioterápicos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Antieméticos	45	95,7
Analgésicos	36	76,6
<i>Opióides</i>	33	70,2
Corticoesteróides	34	72,4
Antialérgicos	33	70,2
Sedativos/ ansiolíticos	30	63,8
Imunossupressores	5	10,6
Outros	44	93,6

Os antieméticos foram os mais utilizados durante a hospitalização, seguidos pela categoria outros que, nesta etapa do estudo, incluiu os antibióticos e os antifúngicos. Dentre o uso de analgésicos, destacam-se aqueles da classe dos opióides.

Para esta etapa do estudo, obteve-se coeficiente de consistência interna intermediária no PSQI-BR (Alfa de Cronbach = 0,61). À aplicação do instrumento na hospitalização, verificou-se que 11,6% dos sujeitos (5/43) apresentaram boa qualidade de sono, enquanto 88,4% (38/43) obtiveram pontuação indicativa de má qualidade de sono. Em média, a pontuação geral dos sujeitos foi de 9,7 ( $\pm$  3,7), com mediana de 10 pontos.

Em comparação ao período anterior à hospitalização, verificou-se diferença estatisticamente significativa à aplicação do teste de Wilcoxon ( $p$ -valor  $<0,0001$ ) com presença de pontuação mais elevada, ou seja, indicativa de sono de má qualidade, no PSQI-BR durante a hospitalização.

À classificação da qualidade de sono, na hospitalização, verificou-se que os sujeitos com boa qualidade de sono apresentaram média de 3,2 pontos ( $\pm$ 1), com

mediana de 3,0 pontos, enquanto aqueles com má qualidade de sono obtiveram média de 10,6 pontos ( $\pm 3,0$ ), com mediana de 10,0 pontos.

No PCS do SF-12, os sujeitos apresentaram pontuação média de 40,5 ( $\pm 10,4$ ), com mediana de 42,6 pontos e, no MCS, 51,4 pontos de média ( $\pm 10,5$ ), com mediana de 54,1.

Na Escala de Fadiga, verificou-se que 51,2% dos sujeitos (22/43) referiram presença de fadiga, durante a hospitalização, com média de 4,4 ( $\pm 2,4$ ) e mediana de 4,8 à aplicação da EVA. A fadiga, portanto, é de intensidade moderada, segundo o guideline do *NCCM*<sup>(117)</sup>. Os demais sujeitos (48,8% ou 21/43) não referiram fadiga durante a hospitalização.

A Tabela 11, mostra o resultado do teste de correlação de postos de Spearman aplicado entre o PSQI-BR e os componentes físico e mental do SF-12, a intensidade da fadiga e a idade dos sujeitos na segunda etapa do estudo.

**Tabela 11: Correlação entre o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e os componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12), a intensidade da fadiga e a idade dos participantes, na segunda etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis	PSQI-BR	
	R de Spearman	p-valor*
<b>PCS</b>	<b>-0,5202</b>	<b>0,0003</b>
<b>MCS</b>	-0,2768	0,0724
<b>Intensidade da fadiga</b>	0,0658	0,7713
<b>Idade</b>	-0,0269	0,8641

\*p-valor ao teste de correlação de postos de Spearman

Verificou-se a presença de correlação negativa moderada entre o PSQI-BR e o PCS do SF-12, e uma tendência à correlação negativa entre o PSQI-BR e o MCS do SF-12.

A Tabela 12 mostra o resultado da comparação entre os escores de qualidade de sono, segundo o PSQI-BR, em função das características sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, irradiação corporal total e presença de fadiga na segunda etapa do estudo.

**Tabela 12: Comparação entre os escores de qualidade de sono, segundo o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), em função das características demográficas e clínicas na segunda etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Características dos sujeitos	Pontuação no PSQI-BR				p-valor
	n	Média	dp*	Mediana	
<b>Sexo</b>					0,8273 <sup>†</sup>
Feminino	22	9,9	2,6	10,0	
Masculino	21	9,5	4,6	10,0	
<b>Diagnóstico</b>					0,1683
Leucemia	10	10,2	3,8	11,5	
Linfoma	19	8,5	4,1	9,0	
Mieloma	14	11,1	2,6	10,0	
<b>Tipo TCTH<sup>§</sup></b>					0,510 <sup>†</sup>
Autólogo	27	10,0	3,9	10,0	
Alogênico	15	9,2	3,9	7,0	
<b>Irradiação corporal total</b>					0,4915
Não realizada	40	9,8	3,8	10,0	
Realizada	3	8,7	2,1	8,0	
<b>Fadiga</b>					<b>0,0014<sup>†</sup></b>
Ausente	21	7,8	3,3	8,0	
Presente	22	11,6	3,1	12,0	
<b>Faixa etária</b>					0,9889 <sup>†</sup>
< 40 anos	11	9,5	3,0	11,0	
≥ 40 anos	32	9,8	3,9	10,0	

\*desvio-padrão; <sup>†</sup>p-valor ao teste de Mann-Whitney; p-valor ao teste de Kruskal-Wallis; <sup>§</sup>transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Verificou-se maior escore, indicativo de pior qualidade de sono, entre os indivíduos que referiram fadiga. O resultado desta análise obteve p-valor estatisticamente significativo, conforme mostra a Tabela 12.

### 6.6.2 Características do sono e marcadores do processo inflamatório

As características do sono são descritas, a seguir, nos seguintes momentos da hospitalização: antes do condicionamento (T1), durante o condicionamento (T2), dia do transplante – dia 0 (T3), antes do Nadir (T4), antes da enxertia de neutrófilos (T5), após a enxertia de neutrófilos (T6) e antes da alta hospitalar (T7).

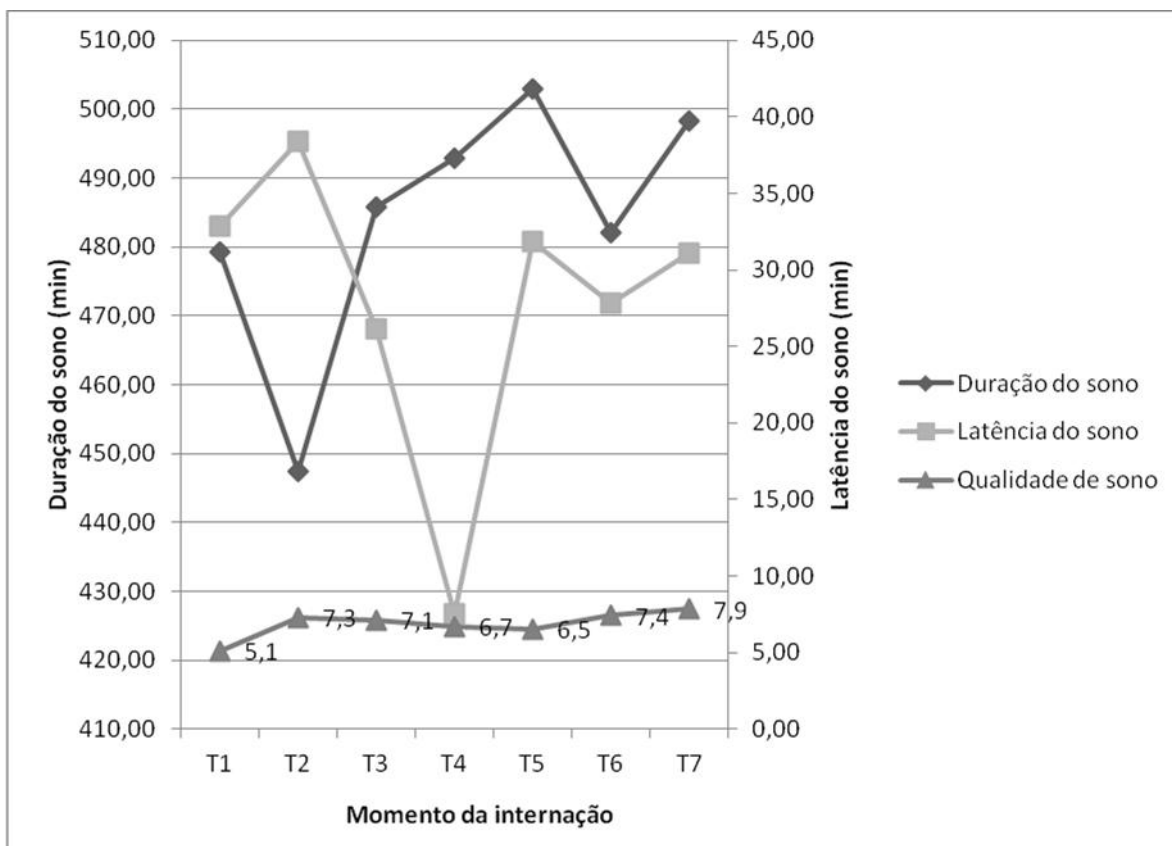
A Tabela 13 mostra os valores médios e a variabilidade das características do sono e dos marcadores inflamatórios de T1 a T7.

**Tabela 13: Características do sono e dos marcadores inflamatórios, proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6), durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variável	Momentos da hospitalização*	n	Média	Desvio padrão	Mediana
Duração do sono (minutos)	T1	7	479,3	62,1	480,0
	T2	33	447,4	144,5	450,0
	T3	38	485,8	123,0	480,0
	T4	31	492,8	127,0	520,0
	T5	28	502,9	127,9	520,0
	T6	27	482,1	135,2	510,0
	T7	15	498,3	98,0	480,0
Latência do sono (minutos)	T1	7	32,9	59,6	0,0
	T2	32	38,4	82,3	0,0
	T3	38	26,2	52,6	0,0
	T4	32	7,6	17,6	0,0
	T5	28	31,9	62,8	0,0
	T6	28	27,9	55,4	1,5
	T7	14	31,1	55,1	0,0
Qualidade de sono <sup>†</sup>	T1	7	5,1	2,5	4,4
	T2	33	7,3	2,7	8,3
	T3	38	7,1	2,3	7,4
	T4	34	6,7	2,7	7,5
	T5	33	6,5	2,8	7,0
	T6	30	7,4	2,2	8,0
	T7	17	7,9	1,7	7,9
PCR (mg/dL)	T1	6	0,8	0,6	0,7
	T2	30	1,0	0,7	0,8
	T3	33	2,7	4,6	1,0
	T4	33	4,7	6,4	2,0
	T5	38	10,7	7,3	10,9
	T6	32	3,5	3,2	2,4
	T7	16	3,1	4,8	1,4
IL-6 (pg/mL)	T1	5	4,5	10,0	0,0
	T2	32	11,8	32,6	0,0
	T3	33	3,4	7,9	0,0
	T4	35	30,6	61,2	11,4
	T5	32	34,2	46,7	19,6
	T6	28	27,6	57,6	10,0
	T7	17	29,7	57,1	12,0
Número de sinais e sintomas	T1	7	3,0	2,7	3,0
	T2	33	3,2	2,0	3,0
	T3	38	3,7	2,3	3,5
	T4	34	3,7	2,3	3,0
	T5	34	4,4	2,2	5,0
	T6	30	3,0	2,6	2,0
	T7	17	3,1	1,7	3,0

\*antes do condicionamento (T1), durante o condicionamento (T2), dia do transplante –dia 0 (T3), antes do Nadir (T4), antes da enxertia de neutrófilos (T5), após a enxertia de neutrófilos (T6) e antes da alta hospitalar (T7); <sup>†</sup> qualidade de sono, segundo a escala visual analógica (EVA).

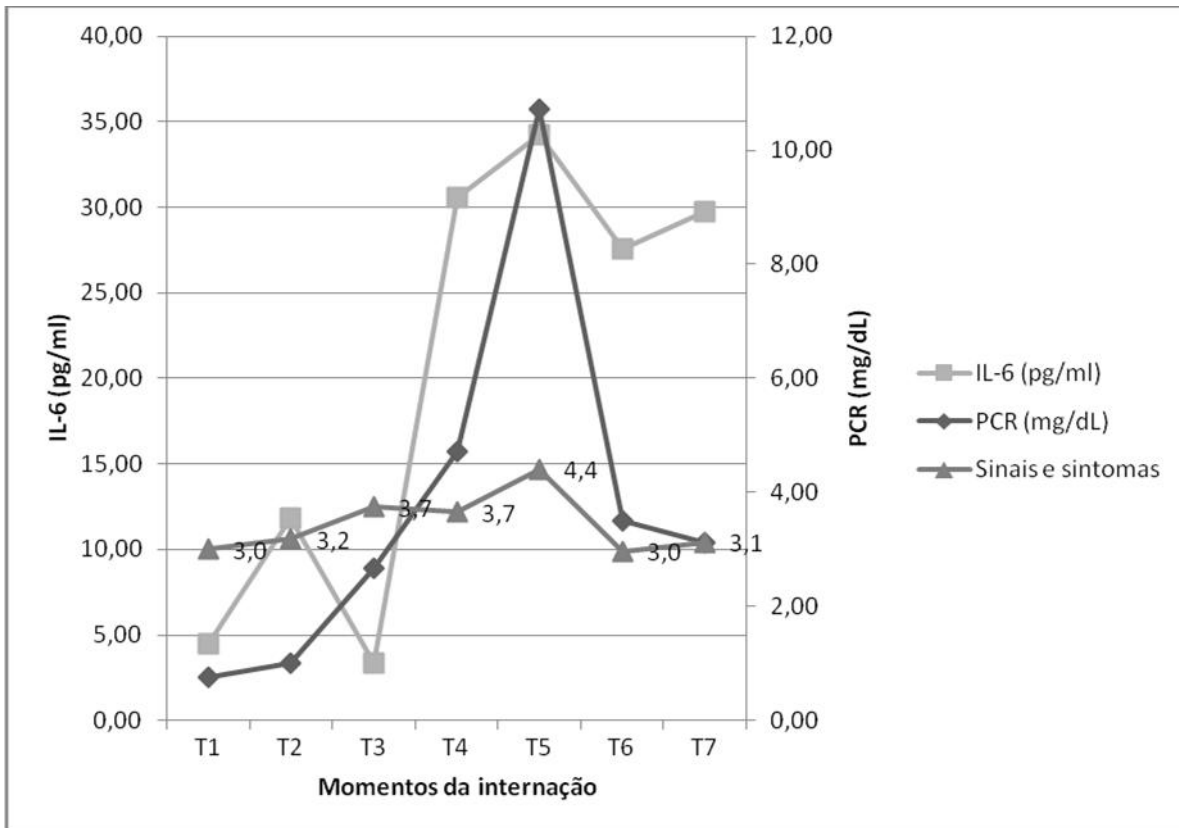
Os gráficos que se seguem ilustram os valores médios obtidos em cada um dos tempos para as variáveis de interesse. O Gráfico 3 mostra os valores médios de duração, latência e qualidade de sono durante a hospitalização (T1 a T7).



**Gráfico 3: Duração, latência e qualidade de sono durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.**

A menor duração de sono dos sujeitos ocorreu durante o condicionamento (T2), no qual foi verificada maior latência de sono. A duração de sono tornou-se maior no decorrer da hospitalização, atingindo pico máximo antes da enxertia de neutrófilos (T5). A menor latência ocorreu antes do Nadir, em T4. Quanto à qualidade de sono, segundo a EVA, verificou-se pior avaliação antes do início do condicionamento (T1), com nova queda antes da enxertia de neutrófilos (T5).

O Gráfico 4 mostra a dosagem de PCR, IL-6 e o número de sinais e sintomas ao longo da hospitalização.



**Gráfico 4: Dosagem de PCR, IL-6, número de sinais e sintomas durante a hospitalização. Campinas, SP, 2011-2012.**

O Gráfico 4 mostra que o momento de hospitalização (T1) foi aquele em que a dosagem de PCR verificada foi mais baixa, atingindo o pico máximo antes da enxertia de neutrófilos (T5). A dosagem de IL-6 elevou-se durante o condicionamento (T2), evidenciando um momento de redução no dia do transplante (T3). Entretanto, o maior pico de IL-6 foi verificado antes da enxertia (T5). Antes da alta hospitalar (T7), o nível de IL-6 ainda era bastante alto em relação ao momento de hospitalização (T1). Observou-se que o número de sinais e sintomas referido pelos sujeitos foi discretamente mais elevado antes da enxertia (T5). Ao se aproximar a alta hospitalar (T7), os níveis de PCR sofreram redução, enquanto a IL-6 manteve-se elevada; o número de sinais e sintomas foi semelhante àquele verificado no início da hospitalização (T1).

Nos Gráficos 3 e 4, chama-se a atenção para o momento anterior à enxertia (T5), no qual observou-se maior duração de sono, com redução da latência e discreta queda na avaliação da qualidade de sono, elevação da dosagem de PCR, IL-6 e discreto aumento



no número de sinais e sintomas referido pelos sujeitos. Estas variáveis integraram as análises de regressão linear relacionadas às características do sono, cujos resultados encontram-se descritos no item **6.6.8**.

Quanto à dosagem de IL-6, PCR e o número de sinais e sintomas, investigou-se, ainda, a presença de correlação entre estas variáveis e a duração e a latência do sono, bem como sua qualidade segundo a EVA. A Tabela 14 mostra os resultados com p-valor <0,05 e aqueles com tendência à significância estatística.

**Tabela 14: Correlação entre a dosagem de interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR), o número de sinais e sintomas e as características do sono: resultados significativos e com tendência à significância. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis	Características do sono	Momento da coleta*	n	Coefficiente	p-valor †
IL-6	Latência	T6	23	0,5749	0,0041
	Qualidade (EVA) ‡	T3	33	-0,3482	0,0471
Número de sinais e sintomas	Duração	T7	15	-0,5842	0,0222
	Latência	T3	38	0,3558	0,0283
	Qualidade (EVA) ‡	T1	7	-0,7638	0,0457
		T2	33	-0,4711	0,0057
		T5	33	-0,3110	0,0781
PCR	Duração	T7	13	-0,4959	0,0848
	Latência	T4	29	-0,3392	0,0718

\*antes do condicionamento (T1), durante o condicionamento (T2), dia do transplante –dia 0 (T3), antes do Nadir (T4), antes da enxertia de neutrófilos (T5), após a enxertia de neutrófilos (T6) e antes da alta hospitalar (T7); † p-valor ao teste de correlação de postos de Spearman; ‡Qualidade de sono segundo a escala visual analógica.

À análise da IL-6 e do número de sinais e sintomas, foram observados resultados estatisticamente significativos ao teste de correlação de postos de Spearman em alguns momentos do estudo, conforme mostra a **Tabela 14**. Em relação à PCR verificou-se somente tendência à correlação negativa com a duração e a latência do sono antes da alta (T7) e antes do Nadir (T4), respectivamente.

### **6.6.3 Comparação entre as características do sono antes e depois da enxertia de neutrófilos**

A **Tabela 15** mostra a comparação das características do sono antes e depois da enxertia de neutrófilos.

**Tabela 15: Comparação das características do sono antes e depois da enxertia de neutrófilos. Campinas, SP, 2011-2012.**

Características do sono	Antes da enxertia				Depois da enxertia				p-valor <sup>†</sup>
	n	Média	dp*	Mediana	n	Média	dp*	Mediana	
Duração do sono (min)	43	481,0	77,9	491,0	43	492,9	93,0	500,8	0,0727
Latência do sono (min)	43	29,1	22,5	22,5	43	23,3	31,6	14,1	<b>0,0331</b>
Qualidade de sono (EVA) <sup>‡</sup>	44	7,0	1,6	7,3	44	7,4	1,8	7,8	0,0541

\*desvio-padrão; <sup>†</sup>p-valor ao teste de Wilcoxon; <sup>‡</sup>qualidade de sono segundo a escala visual analógica.

Verificou-se que, em média, depois da enxertia, a duração de sono dos sujeitos foi maior e a qualidade de sono melhor avaliada pela EVA. A comparação destas variáveis antes e após a enxertia não se mostrou estatisticamente significativa à aplicação do teste de soma de postos de Wilcoxon, porém demonstraram uma tendência neste sentido. A latência do sono, por sua vez, com média maior antes da enxertia, mostrou diferença estatisticamente significativa ao teste de soma de postos de Wilcoxon quando comparada ao momento posterior à enxertia.

A **Tabela 16** mostra a comparação da dosagem de PCR e de IL-6, e do número de sinais e sintomas antes e depois da enxertia de neutrófilos.

**Tabela 16: Comparação da dosagem de proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) e o número de sinais e sintomas antes e depois da enxertia de neutrófilos. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis	Antes da enxertia				Depois da enxertia				p-valor <sup>†</sup>
	n	Média	dp*	Mediana	n	Média	dp*	Mediana	
Dosagem de PCR (mg/dL)	34	5,5	4,0	4,5	34	3,0	2,5	2,2	<b>0,0006</b>
Dosagem de IL-6 (pg <sup>‡</sup> /mL)	33	24,7	30,3	10,3	33	24,4	49,61	7,4	0,2719
Número de sinais e sintomas	44	3,6	1,6	3,2	44	2,7	1,8	2,6	<b>0,0004</b>

\*desvio-padrão; <sup>†</sup>p-valor ao teste de soma de postos de Wilcoxon; <sup>‡</sup>picograma = 10<sup>-12</sup> gramas

Conforme a **Tabela 16**, em média, a dosagem de PCR e o número de sinais e sintomas referidos pelos sujeitos, foi maior antes da enxertia de neutrófilos em relação ao período posterior. Tais diferenças mostraram-se estatisticamente significativas à aplicação do teste de soma de postos de Wilcoxon. A dosagem de IL-6, entretanto, foi menor no momento posterior à enxertia sem, contudo, apresentar diferença estatisticamente significativa.

#### 6.6.4 Características do sono e complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas

As características duração, latência e qualidade de sono dos sujeitos foram comparadas em função da presença ou ausência das complicações infecções, suspeita de toxicidade (mucosite, vômito, dor, diarreia, dermatite, sangramento, insuficiência renal aguda, doença venoclusiva hepática, outras suspeitas), reação a hemoderivados, GVHD e rejeição do enxerto, durante a hospitalização. A Tabela 17 mostra os resultados das comparações que atingiram p-valor menor do que 0,10 à aplicação do teste de Mann-Whitney, em pelo menos uma das características de sono avaliadas.

**Tabela 17: Comparação das características do sono entre os sujeitos, quanto à presença ou ausência de complicações relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Campinas, SP, 2011-2012.**

Complicações do TCTH	Qualidade de sono					Duração do sono (min)				Latência do sono (min)			
	n	x*	dp <sup>†</sup>	Md <sup>‡</sup>	p-valor <sup>§</sup>	x*	dp <sup>†</sup>	Md <sup>‡</sup>	p-valor <sup>§</sup>	x*	dp <sup>†</sup>	Md <sup>‡</sup>	p-valor <sup>§</sup>
<b>Diarreia</b>					<b>0,015</b>				<b>0,097</b>				<b>0,358</b>
Sim	30	6,5	1,6	7,3		471,6	86,1	491,3		31,1	24,6	21,4	
Não	17	7,8	1,1	7,6		512,6	61,9	514,0		22,5	16,2	14,1	
<b>Reação<sup>  </sup></b>					<b>0,594</b>				<b>0,019</b>				<b>0,272</b>
Sim	04	7,6	0,6	7,6		568,5	47,2	574,8		18,3	19,1	11,3	
Não	43	6,9	1,6	7,3		478,8	78,5	492,0		28,9	22,4	21,1	
<b>Dor</b>					<b>0,293</b>				<b>0,802</b>				<b>0,096</b>
Sim	30	6,9	1,5	7,2		479,1	81,8	498,9		31,8	23,3	24,8	
Não	17	7,3	1,6	7,7		502,0	76,4	492,3		19,8	17,4	15,5	
<b>Infecção</b>					<b>1,0</b>				<b>0,481</b>				<b>0,094</b>
Sim	37	7,0	1,6	7,3		480,9	84,3	492,3		30,0	21,7	21,1	
Não	10	7,1	1,4	7,2		507,1	61,3	507,3		20,5	23,2	11,3	

\* média; <sup>†</sup> desvio-padrão; <sup>‡</sup> mediana; <sup>§</sup> p-valor ao teste de Mann-Whitney; <sup>||</sup> reação a hemoderivados.

Conforme a Tabela 17, foi verificado sono de menor duração e pior avaliação da qualidade de sono entre indivíduos que apresentaram diarreia, enquanto aqueles que tiveram reação a hemoderivados apresentaram maior duração de sono. Tais resultados foram estatisticamente significativos ao teste de Mann-Whitney.

#### 6.6.5 Fatores de interrupção do sono noturno e cochilos diurnos

Todos os participantes do estudo, em algum momento da hospitalização, relataram interrupção do sono noturno. Para o maior número dos sujeitos (63,8% ou 30/47) a

interrupção do sono noturno ocorreu em mais de 90% dos dias de permanência no hospital.

Segundo a resposta dos pacientes ao DS, os motivos de interrupção do sono foram categorizados em: prestação de assistência, desconforto físico ou emocional, necessidade de usar o banheiro, ruídos, despertar espontâneo, pesadelo ou sonhos e iluminação do ambiente. A descrição que se segue, corresponde à ocorrência do fator de interrupção do sono em pelo menos uma das noites de hospitalização.

O fator prestação de assistência foi citado por 93,6% dos sujeitos (44/47) e incluiu: administração de medicamentos e quimioterápicos, coleta de exames de sangue e outras atividades de rotina relacionadas à assistência de enfermagem. Para 78,7% (37/47) houve referência de algum tipo de desconforto como causa de interrupção do sono noturno. Na categoria desconforto físico ou emocional foram englobadas as respostas: vômito, febre, tosse, frio, calor, dores, salivação, diarreia, sede, fome, medo, ansiedade, condições relativas ao leito e ao ambiente de internação, agitação, mal estar e desconforto relacionado à presença do cateter venoso. Todos os participantes do estudo, em algum momento da hospitalização, referiram a necessidade de usar o banheiro como um fator de interrupção do sono noturno. Inclui-se nesta categoria o ato propriamente de ir ao banheiro e o uso do urinol.

Do total de participantes, 57,4% (27/47) despertaram espontaneamente durante a noite. Este fator foi considerado, entretanto, como uma interrupção do sono noturno. Para 25,5% dos sujeitos (12/47), os ruídos foram responsáveis pela interrupção do sono noturno. Considerou-se como ruídos as respostas dos sujeitos: barulho no quarto ou enfermaria, barulho do paciente ao lado, toque de celular e ruídos derivados dos equipamentos (monitores e bombas de infusão). Para 10,6% (5/47) o sono noturno foi interrompido por pesadelos ou sonhos e apenas 2,1% dos sujeitos (1/47) referiu que despertou em decorrência da iluminação excessiva do ambiente.

Todos os sujeitos referiram presença de cochilo diurno em pelo menos um dia de hospitalização. Para quase metade dos sujeitos (48,9% ou 23/47), o cochilo diurno se fez presente em 75% dos dias de permanência no hospital. Entretanto, um pequeno número de participantes (6,4% ou 3/47), cochilou em menos de 25% dos dias. Os cochilos foram caracterizados por duração variável, entre 10 e 60 minutos, com pelo menos um episódio

ao longo do dia ou do período do dia (manhã e tarde). Após o período de condicionamento, alguns sujeitos vivenciaram uma fase com a ocorrência de vários episódios de cochilos de pequena duração ao longo do dia.

A Tabela 18 mostra a comparação das características duração, latência e qualidade do sono, segundo a menor e a maior presença de episódios de cochilos diurnos.

**Tabela 18: Comparação das características de sono segundo a presença de cochilos diurnos. Campinas, SP, 2011-2012.**

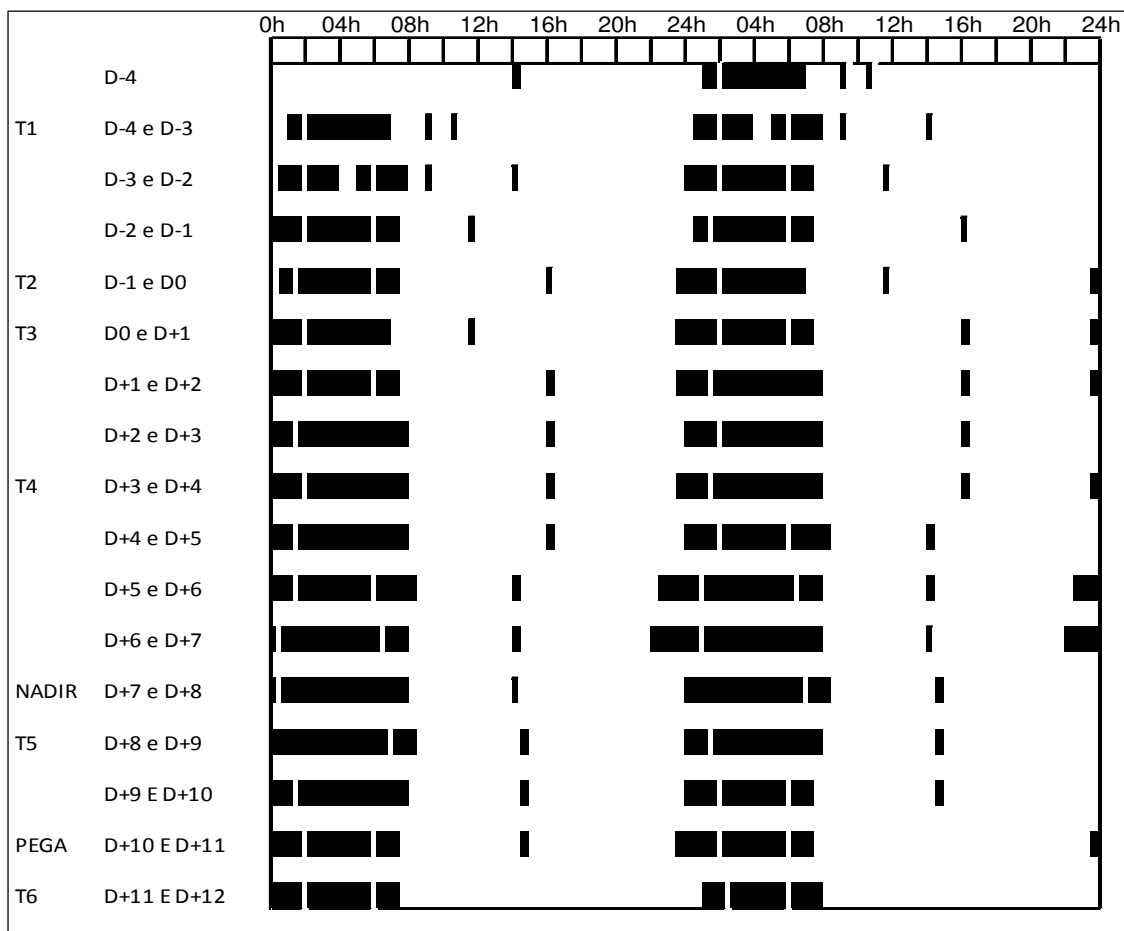
Características do sono noturno	Cochilos diurnos						p-valor <sup>†</sup>
	Menor presença de cochilos (n=22)			Maior presença de cochilos (n=25)			
	Média	dp*	Mediana	Média	dp*	Mediana	
<b>Duração (min)</b>	452,4	88,7	456,7	516,4	58,3	511,8	<b>0,015</b>
<b>Latência (min)</b>	29,8	23,4	19,1	26,4	21,3	20,6	0,601
<b>Qualidade do sono (EVA) ‡</b>	7,4	1,7	7,5	6,7	1,4	7,1	0,090

\*desvio-padrão; †p-valor ao teste de Mann-Whitney; ‡qualidade de sono segundo a escala visual analógica.

Conforme a Tabela 18, verificou-se maior duração de sono entre os sujeitos que apresentaram maior número de cochilos diurnos. À aplicação do teste de Mann-Whitney, obteve-se p-valor significativo.

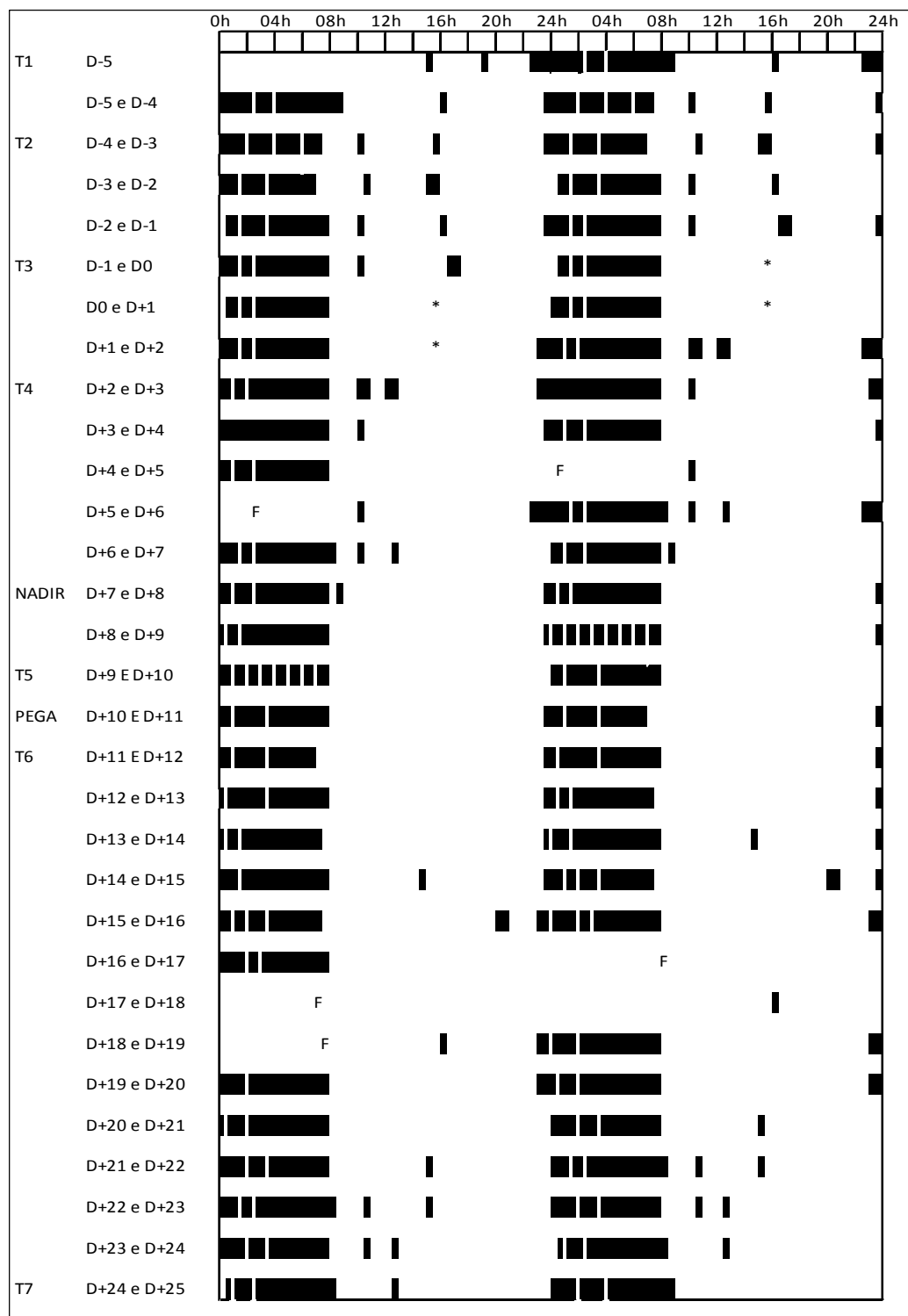
### 6.6.6 Actogramas

O CVS de três sujeitos é ilustrado, a seguir, por meio de actogramas.



**Figura 3: Actograma do ciclo vigília/sono do sujeito GSS-07, com representação dos momentos da internação (T1 a T6), pega e nadir, em plotagem dupla. Campinas, SP, 2011-2012.**

A Figura 3 caracteriza o CVS de um sujeito com boa qualidade de sono (8,3 na EVA, em média). Verificou-se maior regularidade no horário de despertar em relação ao horário de início da fase de sono, ocorrência de cochilos predominantemente no período da tarde, com alguma regularidade de horário em alguns momentos da hospitalização. Próxima a data do nadir, a duração de sono foi relativamente maior. As interrupções do sono noturno decorrentes da prestação de assistência apresentaram regularidade de horário.

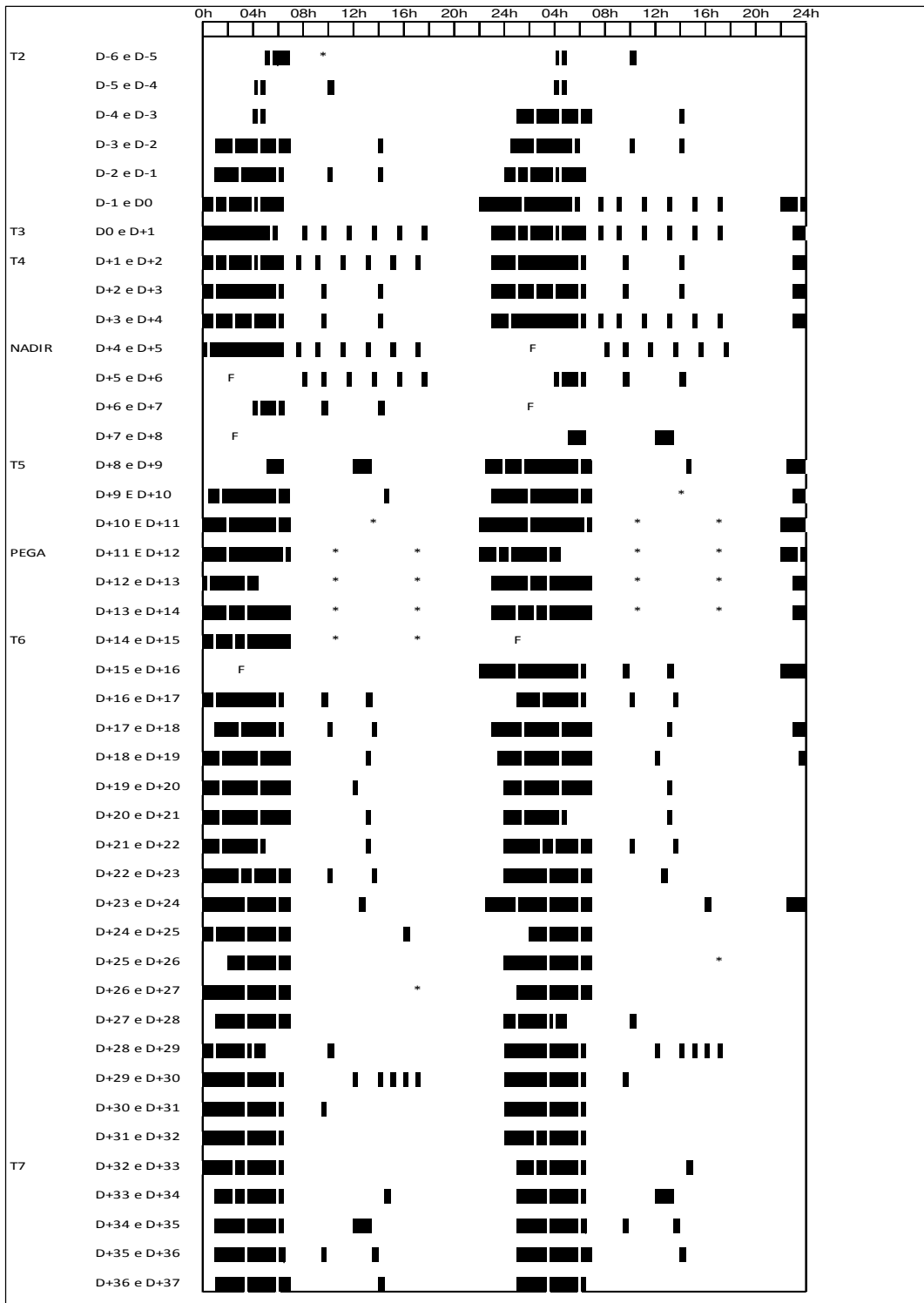


\*episódio de cochilo sem referência de horário/duração; F – episódio de sono sem referência de horário/duração.

**Figura 4: Actograma do ciclo vigília/sono do sujeito AVM-04, com representação dos momentos da internação (T2 a T7), pega e nadir, em plotagem dupla. Campinas, SP, 2011-2012.**

A Figura 4 caracteriza o CVS de um sujeito com qualidade de sono de 7,4 na EVA, em média. Verificou-se maior regularidade no horário de despertar em relação ao horário de dormir, interrupções de sono mais ou menos regulares. Para este sujeito, os episódios de cochilo diurno ocorreram tanto de manhã quanto de tarde, embora não estivessem presentes em alguns momentos da hospitalização. Verificou-se maior fragmentação do sono na noite anterior à enxertia de neutrófilos (ou pega da medula).





\*episódio de cochilo sem referência de horário/ duração; F – fase de sono sem referência de horário/duração.

**Figura 5: Actograma do ciclo vigília/sono do sujeito PMS-2, com representação dos momentos da internação (T2 a T7), pega e nadir, em plotagem dupla. Campinas, SP, 2011-2012.**

A Figura 5 caracteriza o CVS de um sujeito com sono de má qualidade ao longo da maior parte da hospitalização (em média, 5,2 na EVA). Verificou-se privação de sono nos primeiros dias de internação e, posteriormente, o predomínio de períodos de sono bastante irregulares, exceto para o horário de despertar. A vigília foi caracterizada por vários episódios de cochilo diurno, sobretudo entre o dia do transplante (D0 ou T3) e o nadir. As interrupções do sono noturno ocorreram em horários mais ou menos regulares. Após o 28º dia de internação, verificou-se alguma regularidade nos episódios de sono, embora com duração reduzida.

### **6.6.1 Fatores preditivos de qualidade de sono na segunda etapa do estudo**

As variáveis do Modelo Operacional 1 (sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, irradiação corporal total, presença de fadiga, faixa etária e os componentes PCS e MCS do SF-12) foram submetidas ao teste de regressão logística univariada (odds ratio bruto) e múltipla (odds ratio ajustado), cujos resultados podem ser observados na **Tabela 19**.

**Tabela 19: Regressão logística univariada (odds ratio bruto) e múltipla (odds ratio ajustado) para fatores preditivos de qualidade de sono na segunda etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variável	Odds ratio (bruto)	I. C. (95%)*		p-valor	Odds ratio (ajustado)	I. C. (95%)*		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Sexo</b>				0,1853				0,5532
Masculino	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Feminino	4,94	0,50	48,44		2,20	0,16	29,74	
<b>ICT<sup>†</sup></b>	-			1,0000	-			-
Ausente <sup>‡</sup>								
Presente								
<b>Tipo de TCTH<sup>§</sup></b>				0,6354				0,2320
Alogênico	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Autólogo	0,38	0,04	3,77		0,19	0,01	2,88	
<b>Diagnóstico<sup>‡</sup></b>	-			<b>0,0434</b>	-			-
Leucemia								
Linfoma								
Mieloma								
<b>Fadiga<sup>‡</sup></b>	-			<b>0,0211</b>	-			-
Ausente								
Presente								
<b>Faixa etária</b>				1,0000				0,9048
< 40 anos	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
>= 40 anos	0,70	0,07	7,03		0,84	0,05	13,78	
<b>PCS (SF-12)<sup>  </sup></b>	0,89	0,78	1,02	0,0880	0,85	0,71	1,01	0,0694
<b>MCS (SF-12)<sup>¶</sup></b>	0,94	0,84	1,06	0,3085	0,87	0,70	1,08	0,2057

\*intervalo de confiança; <sup>†</sup>irradiação corporal total; <sup>‡</sup> valores iguais a zero impossibilitam o cálculo do odds ratio; <sup>§</sup> transplante de células-tronco hematopoiéticas; <sup>||</sup> escore do componente físico do Short-Form 12; <sup>¶</sup> escore do componente mental do Short-Form 12.

Verificou-se que nenhuma variável do modelo foi considerada preditiva do sono de boa ou má qualidade durante a hospitalização.

## 6.6.2 Fatores preditivos das características do sono na segunda etapa do estudo

A influência conjunta das variáveis dosagem de PCR, IL-6 e o número de sinais e sintomas sobre as características do sono (duração, latência e qualidade de sono) foi avaliada em dois momentos da internação, antes da enxertia (T5) e depois da enxertia (T6), por meio de regressão linear múltipla. A Tabela 20 mostra os resultados significativos, os quais foram obtidos somente para a qualidade de sono antes da enxertia (T5).

**Tabela 20: Regressão linear múltipla para fatores preditivos da qualidade de sono antes da enxertia de neutrófilos (T5). Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis em T5	Coeficiente	Erro padrão	Intervalo de confiança 95%		p-valor	R <sup>2</sup>
			Inferior	Superior		
Intercepto	9,82	1,27	7,20	12,44	< 0,0001	0,28
PCR*	-0,12	0,09	-0,31	0,07	0,2086	
IL-6 <sup>†</sup>	0,01	0,02	-0,02	0,05	0,4347	
Sinais <sup>‡</sup>	-0,60	0,25	-1,12	-0,08	<b>0,0248</b>	

\*proteína C-reativa; <sup>†</sup>Interleucina-6; <sup>‡</sup>número de sinais e sintomas.

De acordo com a análise realizada, a qualidade do sono, antes da enxertia de neutrófilos (T5), pode ser explicada pela equação:

Qualidade do sono = Intercepto + [(-0,60) \* número de sinais e sintomas]

Esse modelo explica 28% da variação da qualidade de sono registrada na EVA antes da enxertia de neutrófilos (T5).

## 6.7 Terceira etapa do estudo

### 6.7.1 Caracterização dos sujeitos no retorno ambulatorial

A terceira etapa do estudo foi referente ao período após a alta hospitalar e contou com a participação de 41 sujeitos. Em média, os sujeitos participaram desta etapa do estudo 4,1 meses após a alta hospitalar ( $\pm 3$  meses), com variabilidade entre dois e 15 meses.

O estado clínico dos sujeitos, verificado no retorno ambulatorial, encontra-se expresso na Tabela 21. Destaca-se que mais de uma resposta poderia representar o estado do sujeito no momento da entrevista.

**Tabela 21: Estado clínico dos sujeitos no retorno ambulatorial\*. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Estado clínico no retorno ambulatorial</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Prognóstico favorável	32	78,1
Infecção após a alta	16	39,0
Outros problemas relacionados ao TCTH <sup>†</sup>	6	14,1
Problemas de saúde não relacionados ao TCTH <sup>†</sup>	6	14,6
Recidiva da doença GVHD <sup>‡</sup>	6	14,6
	1	2,4

\*possibilidade de mais de uma resposta; <sup>†</sup>transplante de células-tronco hematopoiéticas; <sup>‡</sup>doença *enxerto versus hospedeiro*, do inglês '*graft versus host disease*'.

Dentre os *outros problemas relacionados ao TCTH* foram referidos: necessidade de reinternação, imunossupressão, fraqueza, vômitos persistentes e necessidade de tratamento radioterápico. Trombose venosa profunda, constipação, má digestão, prurido, inapetência e agitação foram os *outros problemas de saúde não relacionados ao TCTH* mencionados pelos sujeitos.

Conforme a Tabela 21, o maior número dos sujeitos apresentou prognóstico favorável da doença quando participante da terceira etapa do estudo no ambulatório do TCTH. Verificou-se que para 14,6% (6/41) houve recidiva da doença hematológica inicial.

A Tabela 22 mostra o uso de medicamentos não quimioterápicos após a alta hospitalar.

**Tabela 22: Medicamentos não quimioterápicos utilizados pelos participantes do estudo após a alta hospitalar. Campinas, SP, 2011-2012.**

<b>Medicamentos não quimioterápicos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Corticoesteróides	7	17,1
Analgésicos	6	14,6
Antieméticos	5	12,2
Sedativos/ ansiolíticos	3	7,3
Imunossupressores	2	4,9
Antialérgicos	0	0
Outros	26	63,4

*Outros* foi a categoria de medicamentos não quimioterápicos utilizada pelo maior número de sujeitos após a alta hospitalar e refere-se, sobretudo, aos medicamentos de uso contínuo tais como antihipertensivos, redutores do colesterol, hipoglicemiantes orais, protetores gástricos e outros medicamentos indicados para patologias associadas que o paciente estivesse em uso (antibióticos e antifúngicos). Nenhum pacientes referiu o uso de antialérgico nesta etapa do estudo.

Para esta etapa do estudo, a análise de consistência interna do PSQI-BR foi satisfatória, com coeficiente Alfa de Cronbach = 0,81. Segundo a pontuação deste instrumento, verificou-se que 60,9% dos sujeitos (25/41) apresentaram boa qualidade de sono, enquanto 39,1% (16/41) obtiveram pontuação indicativa de má qualidade de sono nesta etapa do estudo. Em média, a pontuação geral dos sujeitos foi de 6,1 ( $\pm 4,7$ ), com mediana de 4,0. Quando subdivididos segundo a classificação da qualidade de sono, os sujeitos com boa qualidade apresentaram média de 2,8 pontos ( $\pm 1,5$ ) com mediana de 2,0 pontos, enquanto aqueles com má qualidade de sono obtiveram média de 11,3 pontos ( $\pm 3,1$ ), com mediana de 11,5 pontos.

Verificou-se melhor qualidade de sono na terceira etapa do estudo em relação à hospitalização. Tal diferença mostrou-se estatisticamente significativa com p-valor < 0,0001 à aplicação do teste de Wilcoxon. Embora a pontuação no PSQI-BR tenha sido mais elevada na primeira etapa do estudo em relação à terceira, não foi verificada diferença estatisticamente significativa ao teste de Wilcoxon (p-valor = 0,9860).

Quanto à qualidade de vida, os sujeitos apresentaram, no PCS do SF-12, pontuação média de 45,0 ( $\pm 8,4$ ), com mediana de 46,9 pontos e no MCS, 52,6 pontos ( $\pm 9,8$ ), com mediana de 54,6 pontos.

O maior número dos sujeitos não referiu presença de fadiga nesta etapa do estudo (75,6% ou 31/41). Dos sujeitos que apresentaram fadiga (24,4% ou 10/41), oito forneceram informação sobre sua intensidade que, em média, foi de 3,9 ( $\pm 1,72$ ), com mediana de 4,2. Esta fadiga é considerada de intensidade moderada, segundo o consenso do *NCCN*<sup>(117)</sup>.

Segue, na Tabela 23, o resultado do teste de correlação de postos de Spearman aplicado entre o PSQI-BR e os componentes físico e mental do SF-12, a intensidade da fadiga e a idade dos sujeitos.

**Tabela 23: Correlação entre o Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e os componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12), a intensidade da fadiga e a idade dos participantes, na terceira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis	PSQI-BR	
	R de Spearman	p-valor*
<b>PCS</b>	<b>-0,4806</b>	<b>0,0015</b>
<b>MCS</b>	-0,2070	0,1940
<b>Intensidade da fadiga</b>	-0,3804	0,3525
<b>Idade</b>	0,2870	0,0689

\*p-valor ao teste de correlação de postos de Spearman.

Conforme a **Tabela 23**, verificou-se presença de correlação negativa moderada entre o componente físico do **SF-12** e a pontuação do **PSQI-BR** e uma tendência à correlação positiva entre a idade dos sujeitos e a pontuação do **PSQI-BR**.

A **Tabela 24** mostra o resultado da comparação dos escores de qualidade de sono, segundo o PSQI-BR, em função das características sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, irradiação corporal total e presença de fadiga na terceira etapa do estudo.



**Tabela 24: Comparação dos escores de qualidade de sono, segundo o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) em função das características demográficas e clínicas na terceira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Características dos sujeitos	Pontuação no PSQI-BR				p-valor
	n	Média	dp*	Mediana	
<b>Sexo</b>					0,2765 <sup>†</sup>
Feminino	21	7,1	5,5	4,0	
Masculino	20	5,0	3,7	4,0	
<b>Diagnóstico</b>					0,0756
Leucemia	10	4,1	3,2	4,0	
Linfoma	17	5,0	4,4	4,0	
Mieloma	14	8,8	5,1	10,0	
<b>Tipo TCTH<sup>§</sup></b>					<b>0,044<sup>†</sup></b>
Autólogo	25	7,3	4,7	7,0	
Alogênico	15	4,1	3,9	4,0	
<b>Irradiação corporal total</b>					0,9003 <sup>†</sup>
Não realizada	38	6,0	4,5	4,0	
Realizada	3	6,7	8,1	2,0	
<b>Fadiga</b>					0,8913 <sup>†</sup>
Ausente	31	6,3	4,9	4,0	
Presente	10	5,4	4,3	4,0	
<b>Faixa etária</b>					0,0880 <sup>†</sup>
< 40 anos	11	3,9	4,1	4,0	
≥ 40 anos	30	6,9	4,8	5,5	

\*desvio-padrão; <sup>†</sup>p-valor ao teste de Mann-Whitney; p-valor ao teste de Kruskal-Wallis; <sup>§</sup>transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Conforme a Tabela 24, escores mais elevados, indicativo de pior qualidade de sono, foram observados em paciente submetidos a TCTH autólogo, portadores de mieloma e com idade igual ou superior à 40 anos. Entretanto, somente a comparação entre os tipos de transplante obteve valor estatisticamente significativo. Quanto à faixa etária e ao diagnóstico, observou-se apenas uma tendência neste sentido.

### 6.7.2 Fatores preditivos de qualidade de sono na terceira etapa do estudo

As variáveis sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, irradiação corporal total, presença de fadiga, faixa etária e os componentes PCS e MCS (SF-12) foram submetidas ao teste

de regressão logística univariada (odds ratio bruto) e múltipla (odds ratio ajustado), cujos resultados podem ser observados na **Tabela 25**.

**Tabela 25: Regressão logística univariada e múltipla para fatores preditivos de qualidade de sono na terceira etapa do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variável	Odds ratio (bruto)	I. C. (95%)*		p-valor	Odds ratio (ajustado)	I. C. (95%)*		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Sexo</b>				0,9005				0,3547
Masculino	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Feminino	0,92	0,26	3,24		0,37	0,05	3,04	
<b>ICT<sup>†</sup></b>	-			1,0000	-			-
Ausente <sup>‡</sup>								
Presente								
<b>Tipo de TCTH<sup>§</sup></b>				<b>0,0333</b>				0,2705
Alogênico	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Autólogo	4,69	1,07	20,63		6,72	0,23	198,92	
<b>Diagnóstico</b>				<b>0,0090</b>				0,3776
Leucemia	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Linfoma	1,23	0,18	8,33		0,19	0,01	6,94	
Mieloma	10,00	1,44	69,26		0,69	0,01	60,33	
<b>Fadiga</b>				0,7125				0,1555
Ausente	1,00 (ref)				1,00 (ref)			
Presente	0,59	0,13	2,74		0,10	0,01	2,36	
<b>Faixa etária<sup>‡</sup></b>				<b>0,0285</b>	-			-
< 40 anos	1,00 (ref)							
>= 40 anos	10,00	1,13	88,17					
<b>PCS (SF-12)<sup>  </sup></b>	0,91	0,83	0,99	<b>0,0229</b>	0,85	0,73	0,98	<b>0,0283</b>
<b>MCS (SF-12)<sup>  </sup></b>	0,92	0,86	0,99	<b>0,0287</b>	0,82	0,71	0,95	<b>0,0063</b>

\*intervalo de confiança; <sup>†</sup>irradiação corporal total; <sup>‡</sup> valores iguais a zero impossibilitam o cálculo do odds ratio; <sup>§</sup>transplante de células-tronco hematopoiéticas; <sup>||</sup> escore do componente físico do Short-Form 12; <sup>¶</sup>escore do componente mental do Short-Form 12.

Na terceira etapa do estudo, verificou-se que a chance do sujeito ter má qualidade de sono diminuiu em 15% a cada um ponto (1,0) de aumento no PCS. Da mesma forma, a chance de ter sono de má qualidade diminuiu em 18% a cada um ponto (1,0) de aumento no MCS. Os componentes PCS e MCS atuaram, portanto, como fatores de proteção da qualidade de sono, ou seja, quanto maior o escore de qualidade de vida menor é a chance do indivíduo ter sono de má qualidade nesta etapa do estudo.

## 6.8 Comparação da qualidade de sono, qualidade de vida e intensidade da fadiga nas três etapas do estudo

A Tabela 26 mostra a comparação das variáveis PSQI-BR, componente físico e mental do SF-12 e intensidade da fadiga, entre si, nas três etapas do estudo.

**Tabela 26: Comparação das pontuações do Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR), dos componentes físico (PCS) e mental (MCS) do Short-Form 12 (SF-12) e da intensidade da fadiga nas três etapas do estudo. Campinas, SP, 2011-2012.**

Variáveis	n*	média	Desvio-padrão	Mediana	Anova de Friedman (p-valor)
<b>PSQI-BR</b>					< 0,0001
Primeira etapa	39	5,8	4,0	5,0	
Segunda etapa	39	9,7	3,8	10,0	
Terceira etapa	39	6,1	4,7	4,0	
<b>PCS (SF-12)</b>					0,0090
Primeira etapa	41	41,3	10,9	40,0	
Segunda etapa	41	40,3	10,3	42,6	
Terceira etapa	41	45,0	8,4	47,0	
<b>MCS (SF-12)</b>					0,2770
Primeira etapa	41	51,5	9,5	52,5	
Segunda etapa	41	51,4	10,7	54,3	
Terceira etapa	41	52,6	9,8	54,6	
<b>Intensidade da fadiga<sup>†</sup></b>					0,7710
Primeira etapa	13	3,9	2,2	4,8	
Segunda etapa	13	4,4	2,7	4,0	
Terceira etapa	13	4,2	1,7	4,1	

\*Foram comparados somente os sujeitos que responderam os instrumentos em todas as etapas.† Foram considerados os sujeitos que referiram fadiga nas três etapas do estudo.

Verificou-se presença de diferença estatisticamente significativa entre as etapas do estudo à comparação do PSQI-BR, com p-valor < 0,0001, e do componente físico do SF-12, com p-valor = 0,009, segundo a Anova de Friedman. A pontuação do PSQI-BR foi maior na segunda etapa do estudo, referente à hospitalização, indicando sono de pior qualidade. O componente físico do SF-12 adquiriu valores mais elevados após a alta hospitalar dos sujeitos, na terceira etapa do estudo, o que é indicativo de melhor qualidade de vida nessa dimensão do instrumento.







### 7.1 Considerações sobre a discussão dos resultados

Optou-se em discutir os resultados do estudo a partir de subtemas envolvidos na questão da qualidade de sono dos pacientes submetidos ao transplante. Contemplaram-se os seguintes tópicos: características dos sujeitos do estudo; o sono e a fadiga no paciente com câncer; a ocorrência de interrupções do sono noturno e cochilos diurnos durante a hospitalização; a influência dos tratamentos do câncer, das complicações relacionadas ao transplante e do uso de medicamentos na qualidade do sono e, por fim, uma discussão sobre gênero, qualidade de vida, marcadores do processo inflamatórios e número de sinais e sintomas, fatores envolvidos nos resultados das análises de regressão.

### 7.2 Características dos sujeitos: o transplante de células-tronco hematopoiéticas

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se 27 milhões de casos incidentes de câncer para o ano de 2030. O maior efeito desta elevação repercutirá sobre os países de economia emergente que, desde a década de 60, vivenciam uma mudança no perfil epidemiológico, no qual as doenças parasitárias e infecciosas cedem lugar para as doenças crônico-degenerativas, seguindo a tendência mundial<sup>(1-2)</sup>.

O maior número de casos de câncer é diagnosticado em indivíduos entre 50 e 70 anos de idade ou mais<sup>(122)</sup> e são esperados, para 2012-2013, 257.870 novos casos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino<sup>(2)</sup>. Neste estudo, houve predomínio do diagnóstico de linfoma não Hodgkin, com incidência semelhante entre homens e mulheres, embora o censo nacional traga que o risco para o desenvolvimento desta doença aumente com a idade e os homens tenham uma chance duas vezes maior do que as mulheres para desenvolvê-lo. Na região sudeste, é o nono tipo de câncer mais incidente entre os homens e o oitavo entre as mulheres<sup>(2)</sup>. O número de portadores de mieloma múltiplo foi maior do que o número de portadores de leucemia, embora a leucemia seja um dos diagnósticos mais presentes em outros estudos realizados com pacientes de TCTH<sup>(81,109)</sup>. Não foram encontradas informações atuais acerca da ocorrência do mieloma múltiplo ou do linfoma de Hodgkin na população brasileira. Em decorrência dos diferentes tipos de câncer existentes, os dados sobre a incidência da

doença, no Brasil, detêm-se àquelas variedade que adquirem maior importância epidemiológica.

O tipo de transplante predominante foi o TCTH autólogo, que é o mais realizado no país e no estado de São Paulo onde o estudo foi desenvolvido<sup>(44)</sup>, com predomínio de células-tronco hematopoiéticas originárias do sangue periférico, assim como em outros estudos<sup>(53,109)</sup>. A irradiação corporal total foi realizada em apenas 6,4% dos pacientes. Em um estudo internacional, verificou-se que o uso da irradiação associada à quimioterapia mielossupressora foi mais frequente<sup>(109)</sup>, bem como em estudos mais antigos<sup>(76,99)</sup>.

A presença de reação relacionada à infusão das células-tronco hematopoiéticas foi verificada em 25,5% dos casos. Um estudo nacional aponta que este tipo de reação está associada, principalmente, ao crioprotetor e que são mais verificadas em transplantes autólogos (73,7%) do que em alogênicos (21,3%), devido a necessidade de preservar as células coletadas, por cerca de quinze dias, antes da realização do transplante<sup>(100)</sup>. As reações à infusão incluem sintomas de reação alérgica ou anafilática e podem se manifestar imediatamente ou até 24 horas após o procedimento. A incidência de reações desta ordem foi relativamente baixa, embora o maior número de transplantes realizados tenha sido do tipo autólogo. Entretanto, é preciso considerar que as reações não imediatas podem ter sido subnotificadas.

O tempo para o nadir aconteceu, em média, em 6,3 dias após o transplante. Enfrentou-se dificuldade em obter informações sobre o tempo decorrido para o nadir e a enxertia de neutrófilos em outros estudos. Embora tais momentos do transplante obedeçam a variações individuais, o nadir tende a ocorrer em torno do D+8<sup>(54)</sup>. A enxertia de neutrófilos ocorreu, em média, em 12,7 dias. O momento da enxertia pode variar em função do tipo de transplante, do uso de medicamentos profiláticos para evitar a GVHD e de fatores estimulantes da produção de macrófagos e granulócitos quando há falha na enxertia da medula. Nos transplantes autólogos é esperado que a enxertia se inicie entre 10-14 dias após a infusão das células-tronco. Para os transplantes alogênicos, a recuperação da medula pode ser mais demorada e ocorrer em torno de 21 dias<sup>(40)</sup>.

Nos achados do estudo, predominaram as uniões estáveis, com uma distribuição homogênea entre sujeitos do sexo masculino e feminino. A média de idade, bem como sua variabilidade, foram maiores em relação aos estudos encontrados, com presença de



sujeitos mais velhos, porém em idade produtiva. Cabe destacar que a presença do câncer interfere nos papéis sociais desempenhados pelos sujeitos, dentre eles o de trabalhador<sup>(123)</sup>, o que pode causar danos a famílias inteiras quando o principal provedor de recursos da família adoece<sup>(2)</sup>. Quanto aos anos de estudo, foram verificados dois picos, um entre indivíduos com estudo formal inferior a quatro anos e outro entre sujeitos com nove anos de estudo ou mais. Em um trabalho realizado com pacientes na fase tardia do TCTH alogênico, predominaram sujeitos do sexo masculino, casados, com média de idade de 41,3 anos, variando entre 27 e 59 anos e escolaridade de 8,3 anos<sup>(123)</sup>. Em um outro estudo, entretanto, houve uma discreta predominância de sujeitos do sexo feminino, com até 30 anos de idade, em uniões conjugais estáveis, porém com baixo nível de escolaridade e de rendimento financeiro<sup>(124)</sup>. Estes achados, bastante divergentes, podem guardar uma relação com o gênero predominante em cada um dos estudos. Entretanto, em ambos, destaca-se a presença de uniões estáveis.

### **7.3 Padrão e qualidade de sono do paciente submetido ao transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Os problemas de sono tem sido alvo de vários estudos realizados com pacientes oncológicos, embora os achados variem bastante em função do método utilizado pelos pesquisadores<sup>(4,6)</sup>. Parece haver, entretanto, um consenso quanto ao fato de que as queixas desta natureza, entre os pacientes com câncer, superem a estimativa para a população em geral<sup>(6,11,29)</sup>. Assim, o desenvolvimento dos distúrbios de sono podem estar relacionados ao próprio câncer e ao seu tratamento<sup>(9-10)</sup>. Alguns autores destacam que os fatores psicológicos (=depressão e a ansiedade), médicos (=dor e toxicidade relacionada à quimioterapia) e comportamentais (=nível de atividade reduzido, permanência prolongada no leito, cochilos durante o dia) estariam envolvidos na etiologia dos problemas de sono destes pacientes<sup>(6)</sup>.

A consistência interna do instrumento PSQI, utilizado para a avaliação da qualidade de sono ao longo do transplante, foi semelhante à encontrada por outros autores em estudos realizados com pacientes com câncer, nos quais o valor variou entre 0,73 e 0,81<sup>(5,11,125-126)</sup>. Somente durante a hospitalização, o valor obtido neste estudo foi compatível com consistência interna intermediária, semelhante ao achado de outro estudo

realizado com pacientes internados para o tratamento clínico do câncer<sup>(70)</sup>. Não foi encontrado nenhum estudo com pacientes de TCTH que apresentasse o resultado do Alpha de Cronbach.

O sono de má qualidade foi um achado que acompanhou os pacientes submetidos ao TCTH nas três etapas deste estudo, mostrando que as dificuldades de sono se fazem presentes entre os pacientes diagnosticados com câncer hematológico. O número de estudos sobre sono em pacientes com câncer hematológico e, sobretudo, entre aqueles submetidos ao TCTH, ainda é reduzido. Entretanto, as queixas de insônia incidem em 46% destes sujeitos<sup>(35)</sup>. Um estudo realizado com portadores de diferentes tipos de câncer destaca que os problemas de sono foram identificados em 30,2% dos sujeitos, tanto entre aqueles nos quais a doença encontrava-se em atividade quanto entre aqueles que já haviam sido tratados<sup>(4)</sup>. Mulheres com câncer de mama parecem apresentar distúrbios de sono e fadiga antes mesmo de iniciar o tratamento quimioterápico<sup>(8)</sup>. Achado semelhante foi encontrado em outro estudo realizado com pacientes portadores de câncer de mama, pulmão e outras neoplasias evidenciando, ainda, correlação entre fadiga, depressão e os problemas de sono<sup>(10)</sup>. Pacientes em quimioterapia referem sono de má qualidade antes, durante e após o tratamento<sup>(98,127)</sup>, enquanto uma elevada porcentagem de pacientes submetidas a cirurgia decorrente do câncer de mama apresenta dificuldade com o sono no pós-operatório<sup>(5)</sup>.

No estudo, verificou-se piora da qualidade de sono relacionada à idade somente na terceira etapa, na qual foi identificada uma tendência à indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos a apresentarem pior qualidade de sono quando comparados a sujeitos mais jovens. Sugere-se que, após o desfecho inicial do TCTH, um número menor de fatores relacionados ao transplante tenham interferido no sono, possibilitando que características inerentes ao indivíduo apareçam relacionadas à qualidade de sono. Na população em geral, as alterações do sono tendem a se destacar com o avançar da idade e, alguns autores, referem-se a elas como parte de um processo natural do envelhecimento<sup>(13,128)</sup>. Em indivíduos submetidos ao TCTH, foram encontrados estudos antigos que correlacionaram a idade com a presença de distúrbios do sono<sup>(39,76)</sup>. Entretanto, em um dos estudos, não foi evidenciado o efeito da idade entre os fatores que interferiram nos quadros de insônia<sup>(88)</sup>.

Verificou-se que a duração de sono, antes da enxertia de neutrófilos, foi menor em relação ao período depois da enxertia, com presença de maior latência de sono, enquanto a qualidade de sono foi pior avaliada. Tais achados evidenciam pior padrão de sono no período anterior à enxertia de neutrófilos, que envolve o momento do condicionamento e do nadir, o que corrobora o achado de alguns trabalhos. Os distúrbios de sono em pacientes submetidos ao TCTH estão associados ao seu estado funcional, à presença de fadiga e às preocupações relacionadas ao transplante<sup>(53)</sup>. A intensidade deste e outros problemas vivenciados durante o transplante intensificam-se durante o período de condicionamento e atingem o pico máximo no nadir. Para mais de um terço dos pacientes, os distúrbios de sono são descritos como moderados ou intensos<sup>(55-56)</sup>. Um estudo aponta, ainda, que as dificuldades com o sono tornam-se mais severas até a enxertia de neutrófilos<sup>(53)</sup>.

Quando a questão do TCTH é discutida, os estudos são quase unânimes em apontar o transplante alogênico como aquele em que predominam indivíduos com sono de má qualidade<sup>(31,53,86,88)</sup>. Curiosamente, neste estudo, os pacientes submetidos ao TCTH autólogo apresentaram escores indicativos de pior qualidade de sono em relação aos pacientes de TCTH alogênico, exceto na hospitalização. Talvez a presença de sono de má qualidade, antes mesmo do TCTH, signifique um predomínio de distúrbios prévios que se mantiveram ao longo do transplante. Entretanto, outras características com potencial para alterar a qualidade de sono, nesta população, poderiam ser investigadas para explicar tal achado.

Nas três etapas do estudo, o resultado da comparação entre o escore de qualidade de sono e os tipos de diagnósticos, mostrou presença de pior qualidade de sono para pacientes com mieloma. Na primeira etapa, tais diferenças inclusive alcançaram significância estatística. Estes resultados, entretanto, opõem-se ao achados de outros autores que apontam que os pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo apresentam menor gravidade de alterações de sono ao longo do transplante quando comparados aos pacientes com linfoma não-Hodgkin<sup>(56)</sup>. A leucemia ocupou uma posição intermediária, predominando o sono de má qualidade somente na hospitalização.

Algumas considerações devem ser feitas a respeito destes resultados: convém destacar que a comparação entre os diagnósticos englobou na categoria linfoma aqueles do tipo Hodgkin e não-Hodgkin, o que pode ter contribuído para esta diferença de achado

(1); no presente estudo, utilizou-se um instrumento específico para a avaliação da qualidade de sono, enquanto a citada referência engloba a avaliação de 14 outros sintomas, além do distúrbio de sono (2) e quando a questão do transplante não é considerada, os pacientes com mieloma múltiplo apresentam sintomas mais graves em relação a outros tipos de câncer hematológico, devido à presença de dores ósseas e infecções de repetição (3)<sup>(35)</sup>.

#### **7.4 A relação entre a fadiga e o sono no paciente com câncer**

A fadiga é um dos sintomas mais prevalentes e incômodos para o paciente com câncer<sup>(36)</sup>. É causada por múltiplos fatores que incluem aspectos fisiológicos, como dor e anemia; psicológicos, como ansiedade e depressão; sócio-culturais e cronobiológicos, como o sono e os ritmos circadianos<sup>(8)</sup>. Pode estar associada, ainda, a outras comorbidades e condições médicas, efeitos colaterais dos tratamentos e à ação direta do tumor<sup>(129)</sup>. A fadiga pode se apresentar antes mesmo do início do tratamento e vem associada à presença de distúrbios de sono<sup>(32)</sup>, conforme evidencia um estudo realizado com mulheres com câncer de mama<sup>(8)</sup>.

Em indivíduos saudáveis, a fadiga pode ser vista como um fator de proteção para o estresse físico e mental, sendo solucionada facilmente após o descanso. Entretanto, para o maior número dos pacientes com câncer, aparece com uma característica particular trazendo consequências econômicas e sociais e podendo persistir meses ou anos após o término do tratamento<sup>(130)</sup>. Assim, a fadiga é uma das queixas mais frequentes e incômodas do paciente com câncer<sup>(49,55)</sup>. Para descrever o fenômeno, os estudos internacionais utilizam o termo '*cancer-related fatigue*' (CRF): fadiga relacionada ao câncer<sup>(130)</sup>.

Um estudo realizado com mulheres com câncer de mama em ciclos quimioterápicos aponta que é possível que a associação entre fadiga e sono aumente gradualmente ao longo do tratamento, o que explicaria a persistência destes sintomas meses após o término do tratamento. A necessidade de maior duração de sono, sobretudo durante as semanas de quimioterapia, parece se apresentar como um recurso para lidar com a fadiga e outros sintomas induzidos pelos efeitos colaterais do tratamento<sup>(96)</sup>. Cinquenta por cento dos pacientes com câncer hematológico apresentam

fadiga intensa o que compromete as atividades diárias e laborais destes sujeitos, o estado de humor, o prazer pela vida e o relacionamento com os outros<sup>(12)</sup>.

As altas doses de quimioterapia administradas para a realização do TCTH reservam um grande potencial de gerar níveis elevados de fadiga, embora a intensidade deste sintoma imediatamente após o transplante ainda seja pouco documentada. Piores intensidades de fadiga podem estar relacionadas à demora da enxertia, à hospitalização prolongada e à presença de distúrbios psicossociais<sup>(79)</sup>. A presença de depressão prévia é um dos preditores mais fortes para a presença de fadiga durante a hospitalização para o TCTH<sup>(36)</sup>, embora tal evento não tenha sido investigado neste estudo.

A porcentagem de sujeitos que referiu fadiga moderada, antes da hospitalização, foi inferior à encontrada por alguns autores<sup>(49)</sup>. Nos outros momentos, entretanto, a comparação da intensidade da fadiga foi dificultada pela presença de metodologias diferentes entre os trabalhos. Entretanto, embora tenha se mantido com intensidade moderada ao longo das três etapas do estudo, a fadiga, progressivamente, se fez presente para um número menor de sujeitos. Na terceira etapa, apenas um quarto dos sujeitos referiu sua presença. Um estudo realizado na fase aguda do transplante aponta que a fadiga é uma das principais queixas ao longo do processo de transplante, sobretudo logo na internação (68%), 30 dias (90%) e 100 dias após o TCTH alogênico (81%)<sup>(49)</sup>. Em outro estudo, a fadiga está presente em 75% dos sujeitos no D+1 e intensifica-se entre os D+5 e D+7 do transplante<sup>(79)</sup> ou, ainda, em torno do nadir<sup>(56)</sup>. Pacientes submetidos a transplantes alogênicos podem apresentar pior intensidade de fadiga em relação a pacientes de transplante autólogo quando avaliados três anos após o procedimento<sup>(97)</sup>. Tal comparação, entretanto, não foi contemplada neste estudo.

Alguns autores tem enfatizado a semelhança entre o mecanismo de ocorrência da fadiga e de outros sintomas identificados em pacientes com câncer, dentre eles os distúrbios do sono<sup>(96)</sup>. Verificou-se presença de associação entre a fadiga e a pontuação média indicativa de má qualidade de sono, na primeira e na segunda etapa do estudo. Entretanto, não houve presença de correlação entre a intensidade da fadiga e a qualidade de sono em nenhuma das etapas do estudo. Embora variações significativas da intensidade de fadiga sejam referidas antes e após o transplante<sup>(79)</sup>, tal fenômeno não foi identificado neste estudo.

## 7.5 A qualidade de sono durante a hospitalização para o tratamento do câncer

A realização do transplante se dá durante a hospitalização, na qual o sono de má qualidade é predominante. Embora os pacientes considerem que a qualidade de vida permanece boa após o transplante, o sono destes sujeitos está entre os aspectos de saúde mais afetados<sup>(41,49)</sup>.

Os efeitos da privação de sono em indivíduos saudáveis tem sido citado por vários estudos<sup>(59-60,93,131)</sup>. Na presença de uma enfermidade, o sono de má qualidade pode exacerbar as afecções de saúde apresentada pelos sujeitos e comprometer ainda mais a sua recuperação<sup>(69)</sup>. Sabe-se que pacientes hospitalizados apresentam dificuldades em iniciar e manter o sono noturno e, frequentemente, queixam-se de acordar mais cedo do que estavam acostumados em casa; dormir menos do que gostariam; ter o sono interrompido durante a noite seguido de dificuldade para voltar a adormecer<sup>(19,132)</sup>.

Os problemas de sono entre os pacientes hospitalizados podem ser decorrentes do ambiente hospitalar, da própria doença, dos tratamentos implementados e de fatores emocionais<sup>(19,69-70,108)</sup>. A mudança do local de dormir pode culminar no aparecimento de distúrbios de sono, talvez porque exija uma rápida adaptação do sujeito a um novo ambiente e a sua condição de 'paciente', com perda da individualidade inclusive das rotinas habituais de dormir<sup>(69-70)</sup>. A presença do barulho provocado pelos equipamentos, colchões e travesseiros pouco confortáveis, temperaturas muito baixas ou elevadas, excesso de iluminação e de prestação de assistência rotineira durante a noite<sup>(108)</sup> fazem do ambiente hospitalar um local pouco propício para um sono de boa qualidade.

Neste estudo, 43,5% dos sujeitos apresentaram sono de má qualidade antes do TCTH; 88,4% durante a hospitalização e 39,1% após a alta hospitalar. O mesmo fenômeno foi descrito por outros autores. Em um estudo, 26% dos pacientes internados para o TCTH sofrem de insônia grave ou moderada, enquanto outros 74% apresentam insônia com intensidade mais branda<sup>(88)</sup>. Outro estudo realizado na fase aguda do TCTH, mostra que 32% dos pacientes apresentaram distúrbios do sono antes da admissão hospitalar; 77% durante a hospitalização e 28% após o TCTH<sup>(53)</sup>. Assim, tem-se que a qualidade de sono, embora ruim durante a hospitalização, tende a retornar a padrões semelhantes ao período anterior ao transplante<sup>(53,55-56)</sup>.

Embora a pontuação média no PSQI-BR tenha sido discretamente maior na terceira etapa do estudo, em relação à primeira etapa, a incidência de indivíduos com má qualidade de sono foi menor do que aquela verificada antes do TCTH sugerindo que, talvez, o transplante tenha proporcionado um melhor estado de saúde aos indivíduos e, conseqüentemente, melhores condições para um sono de boa qualidade. Tal consideração, entretanto, deve ser avaliada com cautela para comparações à longo prazo. Um estudo realizado com pacientes após a fase aguda do transplante indica que as queixas de sono tendem a aumentar com o tempo, atingindo 50% destes pacientes após dois anos da realização do TCTH<sup>(95)</sup>.

Estar hospitalizado implica em longos períodos de repouso no leito, a realização de um número restrito de atividades durante o dia com pouca exposição à luminosidade natural, o que pode provocar alterações dos ritmos biológicos e, conseqüentemente, afetar de forma negativa a qualidade de sono dos pacientes internados<sup>(70)</sup>. O paciente hospitalizado tende a expressar um padrão irregular de CVS e cochilos diurnos prolongados<sup>(72)</sup>. Portanto, mesmo quando o paciente *'dorme o suficiente'*, nem sempre o sono é restaurador<sup>(133)</sup>. Pacientes internados em UTI tem o sono caracterizado por despertares, predomínio de sono leve e decréscimo ou ausência das fases mais profundas do sono<sup>(75)</sup>. Em pacientes de TCTH, a fragmentação do sono durante a hospitalização é atribuída aos alarmes dos equipamentos, à necessidade de usar o banheiro, à sentimentos de agitação ou estresse e às constantes interrupções noturnas decorrentes dos cuidados prestados pela enfermagem<sup>(53)</sup>.

Durante a realização do TCTH, uma das medidas mais importantes para proteger o paciente das infecções é mantê-lo em isolamento protetor o que requer o uso de filtro nos quartos e o limite do número de visitantes<sup>(49,134)</sup>. Um estudo comparativo realizado com pacientes hematológicos demonstrou que aqueles internados em unidades de TCTH vivenciam mais problemas de insônia e de depressão do que os pacientes que se encontram hospitalizados em unidades convencionais, sem isolamento<sup>(134)</sup>. Estes pacientes podem se sentir sozinhos e terem exacerbado sentimentos de angústia relacionados ao câncer o que, a longo prazo, pode acarretar distúrbios mais graves como quadros de ansiedade ou de depressão<sup>(135)</sup>.

É importante destacar que estar hospitalizado para um TCTH representa a união de vários fatores desgastantes: o enfrentamento do câncer hematológico, muitas vezes já

resistente a outros tipos de tratamento, o que faz com que indicação do TCTH seja uma das poucas alternativas para a cura; o próprio TCTH, com seus riscos, esperanças e a administração de doses maciças de quimioterápicos, analgésicos, sedativos e corticoesteróides; e a permanência no hospital, prolongada, em isolamento e reclusão<sup>(50)</sup>. Assim, os pacientes submetidos ao TCTH podem concentrar um maior número de fatores deletérios para a qualidade de sono quando comparados a outros grupos de pacientes internados. Quando o diagnóstico médico já está estabelecido, o tratamento pode envolver sintomas desagradáveis e a insegurança de sair curado<sup>(69)</sup>.

Em média, o tempo de internação para a realização do TCTH foi menor do que a apontada por outros estudos, embora alguns sujeitos tenham permanecido 163 dias internados. Em um estudo realizado no Japão, o maior número dos pacientes em unidades de isolamento tinham uma hospitalização prolongada (79,5 dias) e uma maior incidência de complicações de saúde<sup>(134)</sup>.

Analisando cada um dos momentos da hospitalização (T1 a T7), tem-se que menor duração de sono foi obtida durante o condicionamento (T2), associada à maior latência, o que pode ser efeito da toxicidade do regime de condicionamento ou da ansiedade relacionada ao transplante que se aproxima. Conforme discutido anteriormente, embora o período anterior à enxertia tenha se caracterizado por menor duração de sono, em relação ao período posterior, verificou-se no momento T5 maior duração de sono. Esta maior propensão para o sono pode ser decorrente do efeito adverso dos medicamentos que, nesta etapa do transplante, são amplamente utilizados ou, ainda, dos quadros de infecção ou outras complicações relacionadas ao transplante, uma vez que a enxertia de neutrófilos ainda não se concretizou e o organismo encontra-se susceptível.

A qualidade de sono, segundo a EVA, foi pior avaliada no momento T1, logo após a hospitalização, e melhor avaliada imediatamente antes da alta (T7). Supõe-se que o sono de má qualidade característico de T1 envolva a adaptação ao ambiente hospitalar e todas as questões inerentes ao transplante, discutidas anteriormente. Por outro lado, estar próximo da alta é sinônimo de que o transplante se encaminha para um desfecho positivo, apesar da possibilidade de complicações tardias, e que o paciente tem condições clínicas para a alta, ou seja, que os sintomas mais debilitantes relacionados ao transplante ficaram para trás. Destaca-se que o efeito dos medicamentos e as



complicações relacionadas ao transplante serão discutidas mais detalhadamente em momento oportuno.

## **7.6 Fatores de interrupção do sono noturno e cochilos diurnos na unidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas**

A necessidade de utilizar o banheiro consistiu no principal fator de interrupção do sono noturno. Estudos realizados mostram o uso do banheiro como um dos fatores mais referidos pelos pacientes de TCTH como responsáveis pela fragmentação do sono<sup>(53,88)</sup>. Em pacientes hospitalizados, a necessidade de utilizar o banheiro também adquire destaque, sobretudo, em pacientes com sono de má qualidade<sup>(70,108)</sup>. A necessidade de utilizar o banheiro pode ser decorrente de procedimentos cirúrgicos ou radioterápicos, como no caso de pacientes com câncer ginecológico<sup>(70)</sup>, das terapias de reposição volêmica, do uso de diuréticos, da ingestão excessiva de líquidos durante a noite<sup>(108)</sup>. Para minimizar o uso do banheiro, chama-se atenção para o papel do enfermeiro na tentativa de encorajar o paciente a evitar a ingestão excessiva de líquidos durante a noite e na intervenção junto à equipe médica para minimizar a frequência de fluidos endovenosos infundidos no período noturno quando possível<sup>(108)</sup>.

A interrupção do sono noturno decorrente da prestação de assistência foi citada por 93,6% dos sujeitos, superior ao achado de outros estudos realizados com pacientes de TCTH<sup>(53,88)</sup> e envolve, principalmente, a assistência prestada pela equipe de enfermagem. Pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) referem que interromper o sono para receber assistência pode ser mais incômodo do que o barulho durante a noite<sup>(19,75)</sup>. Entretanto, sabe-se que a interação junto ao paciente, inclusive durante a noite, pode ser necessária nos momentos de instabilidade hemodinâmica. No TCTH, devido à peculiaridade apresentada pela dinâmica do transplante, as equipes precisam redobrar a vigilância em algumas fases da hospitalização, tais como durante a infusão das células-tronco, o curso de quadros infecciosos, as reações a hemoderivados, entre outros.

Quando os enfermeiros de UTI são questionados acerca destas interrupções, referem que nem sempre é fácil organizar o trabalho para atender a todos os pacientes intensivos e respeitar os horários de sono, sabendo das responsabilidades que lhes são exigidas<sup>(136)</sup>. Nem sempre o profissional entende que o despertar noturno é decorrente da

assistência prestada. Em geral, atribuem a este evento um caráter inevitável, relacionado à condição clínica em que o paciente se encontra<sup>(93)</sup>. Entretanto, embora a necessidade de contínua vigilância seja compreensível, práticas decorrentes de simples hábitos ou rotinas devem ser desencorajadas. Pacientes em UTI não conseguem mais do que duas ou três horas de sono ininterrupto, na maioria das noites em que permanecem hospitalizados, e, geralmente, o motivo de interrupção é a verificação habitual de sinais vitais ou a promoção de higiene corporal durante o período da madrugada<sup>(19,136)</sup>. Assim, o sono dos pacientes é gravemente comprometido em um momento no qual o descanso adequado seria essencial<sup>(93)</sup>. Não foram encontrados estudos que abordassem estas questões em unidades de transplante. Na enfermaria onde o estudo foi realizado, a higiene noturna não faz parte da rotina local, embora outras atividades de prestação de cuidados, durante a noite, não tenham sido abordadas por este estudo. Contudo, os actogramas utilizados para ilustrar o CVS de alguns sujeitos durante a hospitalização, evidenciaram a presença de interrupções regulares do sono noturno, derivadas, sobretudo, da prestação da assistência.

A presença de desconforto físico e emocional foi citada por 78,7% dos sujeitos. A agitação e o estresse em pacientes de TCTH são referidas por mais da metade dos sujeitos internados para transplante como responsáveis pela fragmentação do sono noturno<sup>(53)</sup>. Convém alertar que 57,4% dos participantes referiram-se ao *'despertar espontâneo'* como fator de interrupção do sono noturno, não o relacionando à percepção de um fator fisiológico ou ambiental. Este despertar pode ser motivado por preocupações, ansiedades e angústias não referidas pelo sujeito no momento da realização do estudo.

No TCTH, a dor geralmente relaciona-se às mucosites, aos quadros de diarreia e à GVHD e, em alguns casos, a própria patologia. Embora não tenham sido quantificados, diarreia, náusea e vômitos foram os principais desconfortos físicos citados como fonte de interrupção do sono noturno. Em pacientes de UTI<sup>(133)</sup> e em mulheres com câncer ginecológico e mamário<sup>(70)</sup>, 40% referem-se à dor como um dos motivos de interrupção do sono durante a hospitalização. A dor pode ser responsável por despertares intermitentes durante a noite ou pela manutenção do despertar durante períodos da noite<sup>(19)</sup>.

Os ruídos justificaram a interrupção do sono para 25% dos sujeitos, porcentagem inferior ao achado de um estudo realizado em unidade de TCTH<sup>(53)</sup>, porém semelhante àquela verificada em um outro estudo<sup>(88)</sup>. Estas diferenças podem ser explicadas por

ambientes hospitalares diversos, pelas características dos pacientes, pelo predomínio de um diagnóstico em detrimento de outro e pelo estado de saúde dos sujeitos do estudo, dentre tantas outras variáveis<sup>(108)</sup>. Em UTI os picos de pressão sonora podem atingir até 200dB, entretanto, mesmo nestes ambientes, o ruído parece ser menos incômodo do que o fator da prestação de cuidados<sup>(19)</sup>, conforme mencionado anteriormente. Nas unidades de TCTH, a permanência predominante em quartos privativos, o isolamento acústico decorrente do fechamento das portas, permite com que este seja um ambiente diferenciado quanto à exposição aos ruídos.

A ocorrência de sonhos ou pesadelos foi responsável pela interrupção do sono de um número reduzido de pacientes (10,6%). Em pacientes de UTI, algumas situações podem desencadear experiências traumáticas que resultam nos pesadelos<sup>(75)</sup>. A ansiedade, a preocupação e a privação do sono profundo, em alguns momentos do transplante<sup>(75)</sup>, podem estar relacionadas aos episódios de sonhos ruins.

A iluminação excessiva do ambiente foi citada por apenas um sujeito como fator de despertar durante a noite. A luz executa um importante papel na sincronização do ritmo circadiano por suprimir a produção de melatonina. A luminosidade excessiva durante a noite, portanto, é capaz de provocar alterações do sono<sup>(19,75,93)</sup>. Verificou-se que a unidade de TCTH, pela presença de quartos privativos a portas fechadas, permite que o paciente tenha um maior controle sobre a iluminação a que está exposto continuamente. A prestação de cuidados e a necessidade de usar o banheiro, neste caso, seriam as atividades relacionadas a maior exposição luminosa durante a noite. Talvez, a iluminação excessiva tenha sido decorrente destes outros fatores e não o motivo principal da interrupção. Por outro lado, o número reduzido de sujeitos que fizeram referência a este fator pode refletir a presença de uma assistência consciente. Entretanto, dois outros estudos com pacientes de TCTH não mencionaram a iluminação excessiva como um fator importante do despertar noturno<sup>(53,88)</sup>.

O resultado de um estudo aponta que pacientes hospitalizados demonstram sonolência excessiva durante o dia<sup>(72)</sup>. A fragmentação do sono noturno associada a longos períodos de permanência no leito, manifesta-se como uma oportunidade para o episódio de cochilo<sup>(132)</sup>. O regime de condicionamento; o efeito colateral de medicamentos que provocam sonolência; os sintomas físicos ou de ordem emocional; a permanência prolongada no hospital em ambiente restrito; a presença de fadiga; entre outros, estão

entre os fatores que podem relacionar-se à presença de cochilos diurnos<sup>(108,132)</sup>. Convém destacar que o episódio de cochilo pode não estar relacionado necessariamente à presença de sonolência diurna, mas a uma maior oportunidade de cochilar quando se permanece períodos prolongados no leito, sem a presença de muito estímulo.

A frequência de cochilos diurno durante a hospitalização foi elevada e, em alguns casos, atingiu duração superior a 30 minutos. Cochilos curtos podem ser benéficos para a saúde, entretanto, quando a duração é superior a 30 minutos, reflete os efeitos da privação de sono, má qualidade de sono e presença de fadiga<sup>(96)</sup>. A sonolência diurna intensa é queixa presente em 55% das mulheres com câncer de mama e ginecológico classificadas com sono de má qualidade<sup>(70)</sup>. Os cochilos diurnos podem ser decorrentes do sono noturno fragmentado. Assim, o objetivo de cochilar durante o dia pode estar correlacionado a menor satisfação com o sono noturno que, por sua vez, associa-se a pior capacidade funcional no dia que se segue<sup>(8)</sup>. Neste estudo, verificou-se que os sujeitos que tiveram maior número de episódios de cochilo diurno, também apresentaram maior duração de sono, menor latência e, no entanto, pior avaliação da qualidade de sono. Estes sujeitos podem apresentar sono menos efetivo ou restaurador, necessitando de maiores períodos de sono. Nesta situação, os episódios de cochilo diurno podem refletir a presença de sonolência diurna excessiva.

Nenhum outro estudo realizado com pacientes de TCTH apresenta informações sobre a ocorrência de cochilos diurnos. O uso da actimetria, ao longo do TCTH, poderia trazer dados mais precisos acerca deste fenômeno, com uma melhor caracterização do CVS destes sujeitos e, talvez, a identificação de outros ritmos significativos, além do circadiano.

## **7.7 A influência dos tratamentos do câncer nos padrões de sono**

Os pacientes com câncer são submetidos a terapias que podem afetar negativamente o sono e a vigília durante a vigência do tratamento e meses após o seu término<sup>(25)</sup>. Um estudo destaca que a presença de dor, fadiga, alterações de humor, distúrbios do sono são altamente prevalentes em pacientes recebendo tratamento para o câncer<sup>(32)</sup>. No câncer hematológico, as opções de tratamento, antes da realização do TCTH, envolvem o uso de quimioterapia, radioterapia e terapia medicamentosa.

Neste estudo, verificou-se que todos os pacientes foram submetidos à quimioterapia como alternativa de tratamento antes da indicação do TCTH, enquanto uma menor porcentagem à radioterapia. A quimioterapia consiste em uma ferramenta efetiva utilizada no tratamento de vários tipos de câncer. Entretanto, seu uso está relacionado a uma infinidade de efeitos colaterais tais como alopecia, náusea e vômitos, cardiotoxicidade, dor, neutropenia, depressão, ansiedade, alterações cognitivas e fadiga<sup>(6)</sup>. Existem evidências de que a proporção de pacientes em tratamento quimioterápico que reportam insônia seja três vezes maior do que aquela presenciada na população em geral. Entre pacientes com câncer hematológico, 37,3% apresentam alguns sintomas de insônia enquanto 43,2% tem o diagnóstico clínico do problema quando em tratamento quimioterápico<sup>(16)</sup>. Parece haver uma associação transitória entre a administração de quimioterapia e a presença de alterações do CVS em pacientes com câncer de mama que se intensificam com a progressão do tratamento<sup>(92)</sup> e, ainda, um aumento na duração total do sono, sugerindo que o tratamento quimioterápico aumente a sonolência do indivíduo<sup>(96)</sup>. Um número significativo de mulheres com câncer de mama em radioterapia apresentam problemas com a manutenção do sono noturno, que persistem por até seis meses após o término do tratamento<sup>(137)</sup>. A partir destas evidências, acredita-se que os sujeitos deste estudo já vivenciavam problemas de sono mesmo antes do TCTH.

Os quimioterápicos utilizados nos regimes de condicionamento variam em função do tipo de transplante. O melfalan, medicamento que integrou o maior número de condicionamentos do estudo, é bastante utilizado em transplante autólogos<sup>(47)</sup> que foi o tipo de transplante predominante no estudo. A quimioterapia mielossupressora usualmente requer um período prolongado de hospitalização, pois envolve uma alta incidência de infecções, hemorragias, mucosites e transfusões sanguíneas<sup>(135)</sup>. Para pacientes de mieloma múltiplo que realizaram transplante autólogo, verificou-se que os sintomas que pioraram durante o curso do transplante estavam relacionados à toxicidade do tratamento<sup>(55)</sup>.

A presença da irradiação corporal total foi realizada em três sujeitos do estudo, o que prejudicou a avaliação desta variável em relação à qualidade do sono. Embora alguns estudos apontem maior gravidade de sintomas em pacientes submetidos a irradiação<sup>(38-39)</sup>, não foi verificado predomínio de sono de má qualidade, entre estes sujeitos, em

nenhuma das etapas do estudo. A irradiação corporal total garante uma erradicação de células neoplásicas mais efetiva em áreas onde a quimioterapia não consegue alcançar, como o sistema nervoso central. No entanto, seu uso tem sido associado à piora de complicações como diarreia, mucosite, doença veno-oclusiva do fígado, entre outras, o que faz com que muitos protocolos de condicionamento tenham abolido o seu uso<sup>(47)</sup>. A longo prazo, entretanto, a irradiação corporal total parece diminuir a incidência de complicações tardias em pacientes submetidos ao transplante autólogo, embora este mecanismo não seja bem conhecido<sup>(109)</sup>.

### **7.8 A influência das complicações relacionadas ao transplante e do uso de medicamentos nas características do sono**

Segundo os dados de um estudo realizado com pacientes de TCTH, a prevalência dos sintomas modifica-se ao longo do transplante. No preparo para o transplante, os sintomas físicos são menos presentes enquanto as aflições de ordem emocional adquirem maior destaque. Nos primeiros 30 dias de transplante, as queixas relacionadas à fadiga e à insônia ganham destaque. Imediatamente após o condicionamento, em associação a estas queixas, prevalecem os sintomas relacionados à toxicidade gastrointestinal, como náusea, vômito, diarreia, alterações de paladar e anorexia<sup>(49,79)</sup>.

O vômito e a mucosite, foram os sintomas associados à suspeita de toxicidade referidos pelo maior número de sujeitos durante a permanência no hospital. A diarreia acometeu mais da metade dos sujeitos durante a hospitalização, coincidindo com as informações apontadas por outro estudo<sup>(50)</sup> e pode estar relacionada, principalmente, aos efeitos colaterais do regime de condicionamento, às infecções provocadas por microorganismos oportunistas e à GVHD<sup>(40,47,138)</sup>. As alterações gastrointestinais, juntamente com a fadiga e os distúrbios de sono, são referidas como as complicações mais debilitantes dentro do contexto do TCTH podendo, em alguns casos, retardar a alta hospitalar ou levar à necessidade de reinternação<sup>(49)</sup>. A GVHD, neste estudo, limitou-se a apenas um caso. A forma aguda da GVHD produz dermatite, hepatite, sintomas gastrointestinais, que podem se desenvolver até 100 dias após o TCTH alogênico<sup>(138)</sup>, e são capazes de provocar alterações de citocinas inflamatórias que se associam a distúrbios de sono e à fadiga<sup>(49)</sup>.

A mucosite é bastante incidente em pacientes que recebem melfalan ou ciclofosfamida<sup>(50)</sup> que foi o quimioterápico que integrou o maior número dos regimes de condicionamentos deste estudo. A mucosite é um sintoma que apresenta maior gravidade uma semana após o regime de condicionamento e, por ser extremamente dolorosa, envolve o uso de opióides. Quando presente deve ser continuamente acompanhada, pois pode se assemelhar às alterações mucosas relacionadas à GVHD e a quadros de colonização ou de infecção secundária<sup>(40,138)</sup>.

Sessenta e oito por cento dos participantes referiram presença de dor relacionada ao transplante. Embora não tenham sido encontrados estudos sobre a incidência de dor no paciente de TCTH, a queixa de dor acompanha 59% dos indivíduos em tratamento para o câncer e pode chegar a 64% naqueles com a doença em estágio avançado<sup>(139)</sup>. A presença de dor leva à fragmentação do sono noturno que, por conseguinte, acarreta pior tolerância à experiência dolorosa<sup>(90,139)</sup>. O manejo da dor no paciente de TCTH difere daquele implementado em pacientes com outros tipos de câncer. Os pacientes em transplante frequentemente não podem receber analgésicos por via oral, subcutânea ou intramuscular devido às alterações da mucosa gastrointestinal, associadas aos quadros de diarreia ou de vômitos, e ao risco de sangramento induzido pela trombocitopenia, o que faz com que a administração de opióide endovenoso seja uma das melhores alternativas no controle deste sintoma<sup>(49)</sup>.

As infecções são bastante comuns após o transplante e atingiram 78,7% dos pacientes. Apesar de novas drogas e do tratamento profilático empreendido durante o transplante, o risco infeccioso persiste, uma vez que os regimes de condicionamento conduzem à imunossupressão. A infecção em transplantes alogênicos é superior a 90% e tem sido considerada a principal causa de mortalidade entre estes sujeitos<sup>(47,140)</sup>.

Os demais sintomas associados à suspeita de toxicidade, tais como dermatite, sangramento e insuficiência renal, acometeram um número reduzido de sujeitos, bem como a reação a hemoderivados e a rejeição do enxerto. Entretanto, cabe destacar que as complicações são fontes potenciais de fragmentação do sono noturno, sobretudo quando envolvem dor, vômitos, diarreia e resultam em tempo insuficiente de descanso e piora da fadiga<sup>(49,139)</sup>. Verificou-se que pacientes que apresentaram dor, infecção e diarreia tinham também pior qualidade de sono, menor duração e maior latência de sono, embora

nem todos os resultados tenham sido estatisticamente significativos. A qualidade de sono parece ter sido afetada, sobretudo, pela presença de diarreia.

Quando os efeitos da reação a hemoderivados foram avaliados, verificou-se um comportamento contrário ao das demais variáveis com presença de maior duração de sono, menor latência e melhor qualidade de sono. Acredita-se que a reação aos hemoderivados seja mais pontual, enquanto outros sintomas como quadros de dor, diarreia ou infecção sejam mais persistentes e, talvez, capazes de provocar alterações mais duradouras no padrão de sono que se apresenta. Cabe destacar, ainda, que apenas quatro sujeitos apresentaram reação a hemoderivados, o que pode ter provocado um viés na análise destes resultados.

Muitas medicações utilizadas para o alívio dos sintomas apresentados durante o tratamento do câncer são responsáveis por distúrbios do CVS ou alterações da arquitetura do sono<sup>(25)</sup>. Antes da realização do transplante, apenas uma pequena parcela dos participantes utilizou medicamentos que podem, conhecidamente, influenciar o sono. Na hospitalização, conforme esperado, este número se elevou, sofrendo nova redução pelo menos dois meses após a alta hospitalar.

Os antieméticos foram os medicamentos mais utilizados durante a hospitalização (95,7%) e, sabe-se que causam alterações na duração das fases do sono e provocam aumento da sonolência diurna<sup>(25)</sup>.

Apesar das propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas, opióides e benzodiazepínicos tem um grande potencial de alterar o sono<sup>(75)</sup>. Setenta e seis por cento dos pacientes utilizaram analgésicos durante a hospitalização e, o maior número deles, da classe dos opióides, principalmente devido à ocorrência de mucosite. Os analgésicos, dentre eles os opióides, reduzem a duração do sono, especificamente do sono de ondas lentas, aumentam os despertares noturnos e os episódios de apnéia e, portanto, relacionam-se à pior qualidade de sono<sup>(6,25,75)</sup>. O uso de opióides durante o dia consiste em um importante preditor de sono de má qualidade na noite que se segue<sup>(141)</sup>.

O uso de sedativos/ ansiolíticos foi semelhante ao encontrado em outro estudo realizado com pacientes de TCTH<sup>(53)</sup>, diferindo somente na incidência após a hospitalização. Os sedativos e os ansiolíticos, diminuem o sono de ondas lentas e o sono REM<sup>(25)</sup>. Os efeitos colaterais dos hipnóticos podem afetar negativamente o componente



físico de qualidade de vida, talvez por estarem relacionados ao déficit de atenção e à presença de sonolência diurna<sup>(139)</sup>.

O uso de corticoesteróides em pacientes hospitalizados com câncer hematológico representa um fator de risco para a presença de insônia<sup>(134)</sup>. Esta classe de medicamento diminui os níveis de melatonina, aumenta o número de despertares noturnos<sup>(75)</sup>, agrava os sintomas de fadiga e aumenta a duração dos cochilos diurnos<sup>(139)</sup>. Os antialérgicos, para o maior número dos pacientes, foram utilizados no intuito de minimizar os efeitos colaterais da infusão das células-tronco hematopoiéticas. Embora a administração tenha sido pontual, sabe-se que medicamentos cujo efeito colateral é a sonolência, dentre eles a difenidramina utilizada pelos pacientes deste estudo, podem causar delírios e comprometer a qualidade do sono noturno<sup>(75)</sup>.

Outras substâncias terapêuticas, como beta-bloqueadores, broncodilatadores e antidepressivos, não especificados no estudo, também podem afetar a estrutura e a duração do sono. Alguns antimicrobianos, bastante utilizados durante a fase aguda do transplante, agem alterando o metabolismo de medicamentos benzodiazepínicos<sup>(13)</sup> e tem sido associados a alguns distúrbios de sono<sup>(93)</sup>.

## **7.9 Fatores preditivos de qualidade de sono**

Segue-se uma discussão sobre os modelos de regressão logística aplicados no estudo que atingiram resultado estatisticamente significativo.

### **7.9.1 O gênero feminino e a qualidade de sono**

Ao longo deste estudo, verificou-se, entre as mulheres, predomínio de escore indicativo de má qualidade de sono. Na comparação com o sexo masculino, houve diferença estatisticamente significativa na primeira etapa do estudo que, no modelo de regressão logística, resultou na única variável preditiva da qualidade de sono. Pertencer ao sexo feminino, portanto, aumentou a chance de ter sono de má qualidade na primeira etapa do estudo.

O maior número dos estudos que abordam a questão de gênero reportam que as mulheres estão mais sujeitas à alterações de sono do que os homens. Em síntese, estas diferenças podem incluir fatores hormonais; maior responsabilidade assumida pelas

mulheres no que concerne às atividades do lar e de cuidados para com as crianças; diferenças de gênero relacionadas à forma de lidar com situações adversas e o predomínio de transtornos depressivos e de ansiedade entre as mulheres<sup>(142-144)</sup>. Metade das mulheres referem sentir, frequentemente, a necessidade de dormir enquanto a mesma consideração é feita por 22% dos homens<sup>(143)</sup>.

Uma meta-análise sobre o tema destaca o predomínio de insônia entre as mulheres e levanta a hipótese de que tal evento pode ser decorrente da predisposição para os transtornos afetivos, mais incidente entre as mulheres, ou de um processo primário, referente à fisiologia do sono e sua diferença entre homens e mulheres<sup>(145)</sup>. O sono de má qualidade parece estar presente em um número maior de mulheres do que de homens<sup>(146-147)</sup>, caracterizando-se por maior latência de sono, necessidade do uso de medicamentos para dormir e pontuação global elevada no PSQI<sup>(146)</sup>. Um outro estudo realizado em indivíduos saudáveis aponta que pertencer ao gênero feminino é fator de risco para insônia tanto entre moradores de áreas rurais quanto urbanas<sup>(148)</sup>.

Algumas diferenças de gênero relacionam-se ao funcionamento endócrino associado à regulação do sono, como a secreção do cortisol e outros hormônios do estresse. Entretanto, fatores psicológicos relacionados à questão de gênero parecem ser mais importantes na determinação destas diferenças do que os mecanismos biológicos<sup>(143)</sup>. Um estudo sugere que as mulheres sentem-se mais afetadas por situações de estresse do que os homens e que, talvez, o predomínio de insônia entre as mulheres estivesse relacionado à esta diferença cognitivo-emocional<sup>(144)</sup>. Entretanto, a diferença na incidência da insônia entre homens e mulheres atinge seu pico após os 45 anos de idade, o que pode ser explicado, em parte, pela menopausa e pela intensificação de condições físicas crônicas<sup>(148)</sup>.

No paciente com câncer, quanto à questão de gênero, as mulheres referem pior qualidade de sono quando comparadas aos homens<sup>(16,76,88,95)</sup>. Em pacientes submetidos ao TCTH alogênico encontrou-se o mesmo achado. Segundo os autores, os mecanismos psicológicos para lidar com a doença são menos efetivos entre as mulheres<sup>(76)</sup>. Entretanto, outros estudos destacam que este pode ser um reflexo cultural da diferença de gênero: é bem aceito socialmente que as mulheres expressem seus sentimentos, dificuldades e preocupações<sup>(95,145)</sup>. Assim, ou as mulheres de fato são mais propensas a sentirem as consequências do sono inadequado ou estão mais acostumadas a referirem

suas queixas<sup>(95,146,149-150)</sup>. Alguns autores destacam que, como as mulheres tendem a expor suas dificuldades com o sono para a equipe de saúde, mais frequentemente recebem a prescrição de medicamentos para o tratamento da insônia, enquanto os homens lançam mão do uso de substâncias alcóolicas na tentativa de amenizar o problema. A insônia entre homens, portanto, pode ser um evento subnotificado que mereça melhor investigação<sup>(144)</sup>.

### **7.9.2 A relação entre qualidade de sono e qualidade de vida no transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Nos últimos anos, os pesquisadores tem voltado sua atenção para os aspectos relacionados à qualidade de vida de pacientes com câncer em decorrência da sobrevivência proporcionada pelo desenvolvimento de novas terapias como o TCTH<sup>(124)</sup>. Neste estudo, além da presença de algumas correlações com a qualidade de sono, que serão discutidas a seguir, a qualidade de vida conferiu um fator de proteção para a qualidade de sono. Assim, a cada unidade de acréscimo no escore de qualidade de vida (PCS e MCS), a chance de se ter sono de má qualidade diminuiu, conforme sugerido pelo modelo de regressão logística da terceira etapa deste estudo. Um único trabalho realizado com pacientes com câncer avançado verificou situação semelhante<sup>(90)</sup>.

Embora os pacientes de TCTH tenham uma grande expectativa de cura mediante o transplante, as complicações vivenciadas na fase aguda ou tardia fazem com que a percepção de vida destes sujeitos seja alterada<sup>(77)</sup>. O procedimento do TCTH pode afetar vários aspectos da vida do paciente, sobretudo no pós-transplante imediato<sup>(79)</sup>, provocando um maior impacto na qualidade de vida destes sujeitos em comparação à quimioterapia convencional<sup>(80)</sup>. De modo geral, a presença de dor, fadiga, distúrbios de sono e alterações emocionais estão mais presentes durante a vigência de um tratamento do que em outros momentos da doença, o que pode influenciar negativamente a qualidade de vida destes sujeitos<sup>(32,35)</sup>.

Nas três etapas deste estudo, verificou-se presença de correlação negativa entre a pontuação do PCS do SF-12 e a pontuação do PSQI-BR, indicando que quanto pior avaliado o componente físico, pior é a qualidade de sono do sujeito ao longo do

transplante. Para o MCS, entretanto, não foi verificado o mesmo comportamento dos dados.

Alguns estudos identificaram que, entre os pacientes de TCTH, pior qualidade de vida é verificada em mulheres, com presença de ansiedade e depressão<sup>(80,110-111)</sup>. Entretanto, quando sintomas de depressão e fadiga são controlados, a qualidade de sono explica significativamente a variação do bem-estar físico entre estes pacientes<sup>(10)</sup>. O bem-estar emocional do indivíduo tende a melhorar ao longo do transplante, enquanto outras dimensões de qualidade de vida se deterioram<sup>(77)</sup>. Conforme sugerido, o MCS adquiriu maior pontuação ao longo do transplante, indicando melhor avaliação do componente, embora não se tenha evidenciado, propriamente, uma deterioração do componente físico em nenhuma das etapas do estudo. Imediatamente após o transplante, o PCS sofreu uma redução adquirindo, após a alta, pontuação superior àquela verificada no pré-transplante.

Verificou-se que os participantes deste estudo referiram melhor qualidade de vida do que a apresentada por trabalhos semelhantes<sup>(49,109-111)</sup>. Na comparação das três etapas do estudo, entretanto, somente o componente físico de qualidade de vida sofreu alteração, sendo melhor avaliado na terceira etapa do estudo. Logo após o transplante, a qualidade de vida parece estar bastante comprometida<sup>(79,84)</sup>. Após seis semanas da alta hospitalar, entretanto, tende a retornar aos padrões pré-transplante, coincidindo com o sentimento de satisfação com a vida que começa a melhorar<sup>(84)</sup>. O número de sintomas vivenciados após o transplante está intimamente relacionados à percepção de qualidade de vida dos sujeitos<sup>(109)</sup>. Alguns autores destacam, no entanto, que somente após cinco anos de transplante é que o maior número dos pacientes tende a estar bem em relação a sua qualidade de vida<sup>(81)</sup> e com a saúde física e psicológica preservada<sup>(151)</sup>.

### **7.9.3 Os marcadores do processo inflamatório e os sinais e sintomas durante a hospitalização**

Os distúrbios de sonos estão relacionados a alterações na concentração de marcadores inflamatórios, como a PCR, a IL-6, o fator de necrose tumoral e, portanto, ao funcionamento do sistema imunológico<sup>(30,58,152)</sup>, constituindo-se em um fator de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas, cardiovasculares e depressão na população em geral<sup>(57,153--158)</sup>.

O quadro de algumas doenças coincide com mudanças na arquitetura e na qualidade do sono<sup>(31,58)</sup>. Entretanto, mesmo em indivíduos saudáveis, apenas uma noite de privação de sono é suficiente para promover alterações na resposta inflamatória do organismo<sup>(129)</sup>.

Durante a privação de sono, há um aumento na concentração de monócitos, neutrófilos e células fagocitárias, na circulação periférica, que são as principais células responsáveis pela produção de IL-6. A IL-6, por conseguinte, estimula a produção de PCR, sobretudo, no fígado<sup>(57)</sup>. Assim, a produção de PCR reflete a atividade de algumas citocinas, dentre as quais a principal é a IL-6, com a vantagem de não sofrer variações ao longo do dia e apresentar maior estabilidade na circulação periférica<sup>(157)</sup>.

Nos últimos 10 anos, houve um aumento no número de estudos que se preocuparam em investigar os mecanismos biológicos associados à sintomatologia do câncer. Existe a hipótese de que as citocinas pró-inflamatórias estejam relacionadas à presença destes sintomas e à progressão da doença<sup>(28,54)</sup>. Um estudo realizado com mulheres com cancer de ovário identificou uma associação entre modificações no sono e alterações na concentração de IL-6 ao longo do tratamento<sup>(99)</sup>. Pacientes com câncer de mama apresentam fadiga e fragmentação do sono noturno, durante o curso da quimioterapia, que vêm associados a modificações nos marcadores inflamatórios<sup>(98)</sup>.

Neste estudo, a dosagem da IL-6 apresentou maior oscilação ao longo dos momentos da hospitalização (T1 a T7), enquanto a PCR mostrou-se mais estável. Na comparação entre o período anterior e posterior à enxertia de neutrófilos, foi verificada presença de diferença significativa para a PCR e o número de sinais e sintomas, porém não para a IL-6. Enquanto o número de sinais e sintomas e a PCR circulante diminuem após a enxertia, a concentração de IL-6 aumenta.

Embora a IL-6 tenha sido coletada nos mesmos horários, ao longo da hospitalização, sabe-se que alterações na fase do sono estão diretamente relacionadas a variações nos picos de IL-6 verificados ao longo do dia<sup>(57,157)</sup>. A fragmentação do sono experienciada pelos pacientes durante a hospitalização pode ter interferido na oscilação circadiana da IL-6. Assim, supõe-se que a PCR constitua um marcador mais apropriado para avaliar a relação entre os marcadores inflamatórios e as características do sono durante o curso do TCTH.

A relação entre a PCR, a IL-6, o número de sinais e sintomas e as características do sono de pacientes de TCTH não foi objeto de nenhum estudo identificado até o momento. Para a PCR foi verificada apenas tendência a correlação negativa com a duração e a latência do sono, em alguns momentos do estudo, mostrando que maiores dosagens de PCR talvez estejam associadas a momentos de maior sonolência no indivíduo. Por outro lado, a IL-6 apresentou correlação positiva com a latência, embora negativa com a qualidade de sono. O número de sinais e sintomas foi a variável que apresentou correlação com as características do sono, em um maior número de momentos ao longo do transplante, corroborando outros estudos que mostram a influência da sintomatologia do paciente com câncer na expressão do sono e vice-versa<sup>(49,54-55)</sup>. Entretanto, convém destacar que as correlações entre a IL-6, a PCR e o número de sinais e sintomas não foram verificadas em todos os momentos do TCTH, devendo ser avaliados com cautela.

Verificou-se que, antes da enxertia de neutrófilos (T5), que inclui o período do nadir, houve um aumento da PCR e da IL-6 circulante, bem como no número de sinais e sintomas referido pelos pacientes, enquanto observou-se, nas características do sono, maior duração de sono e redução da latência associados à queda na qualidade de sono obtida pela EVA. Estudos com pacientes de TCTH sugerem que o aumento na concentração de interleucinas, como a IL-6, está associado à gravidade dos sintomas durante o transplante<sup>(54-55)</sup>. Um estudo mostra que, em resposta ao regime de condicionamento e à infusão de células-tronco hematopoiéticas, há um aumento gradativo na intensidade dos sintomas e na concentração de IL-6 circulante que atinge o pico máximo no nadir<sup>(54)</sup>, corroborando os achados deste estudo. Entretanto, neste estudo, somente a variável 'número de sinais e sintomas' contribuiu para explicar o descréscimo da qualidade de sono avaliada em T5.







## 8. CONCLUSÕES

---

Em relação ao **objetivo geral**, concluiu-se que:

- na primeira etapa do estudo, pertencer ao sexo feminino aumentou em quase 20% a chance de apresentar má qualidade de sono, embora tais resultados devam ser considerados com cautela devido ao intervalo de confiança obtido na análise realizada;
- na segunda etapa do estudo, nenhuma variável foi considerada preditiva de boa ou má qualidade de sono;
- na terceira etapa do estudo, quanto melhor a estimativa de qualidade de vida menor a chance do sujeito apresentar sono de má qualidade. A cada um ponto (1,0) de aumento no escore do componente físico (PCS) e mental (MCS) de qualidade de vida, a chance de má qualidade de sono diminuiu, respectivamente, em 15% e 18%;

As hipóteses relacionadas a este objetivo foram parcialmente confirmadas. As demais características sócio-demográficas e clínicas ou relacionadas ao tratamento não constituíram fatores preditivos de qualidade de sono.

Em relação aos **objetivos específicos**, concluiu-se que:

- o sono de má qualidade predominou nas três etapas do estudo e a pontuação indicativa de pior qualidade (maior pontuação no instrumento PSQI-BR) foi atribuída durante a hospitalização, conforme hipótese levantada;
- observou-se correlação significativa entre o escore de avaliação do componente físico (PCS) de qualidade de vida e o escore da qualidade do sono, nas três etapas do estudo, de forma que a melhor qualidade de vida relacionou-se à melhor qualidade do sono. Observou-se apenas uma tendência neste sentido para o componente mental (MCS) de qualidade de vida na segunda etapa do estudo. As hipóteses relacionadas a este objetivo foram, portanto, parcialmente confirmadas;

Quanto às características sócio-demográficas e clínicas ou relacionadas ao tratamento:

- Na primeira e na segunda etapa do estudo, o sono de má qualidade associou-se à presença de fadiga;
- Na primeira etapa do estudo, o sono de má qualidade foi predominante entre indivíduos do sexo feminino, com diagnóstico de mieloma e submetidos ao TCTH autólogo;
- Na terceira etapa do estudo, o sono de má qualidade foi predominante entre indivíduos submetidos ao TCTH autólogo.

As hipóteses relacionadas a este objetivo foram parcialmente confirmadas. Não foi verificada relação entre a irradiação corporal total e a qualidade de sono. Esperou-se verificar melhor qualidade de sono entre sujeitos submetidos ao TCTH autólogo e com diagnóstico de mieloma. Entretanto, ao contrário do esperado, o tipo de TCTH autólogo associou-se ao sono de má qualidade na primeira e na terceira etapa do estudo e o diagnóstico de mieloma à má qualidade de sono na primeira etapa.

Quanto ao padrão do ciclo vigília/sono durante a hospitalização :

- O padrão de CVS verificado entre o transplante e a enxertia de neutrófilos não foi caracterizado por maior irregularidade;
- Sujeitos com maior número de cochilos diurno demonstraram maior necessidade de sono, caracterizada por maior duração de sono noturno, e, no entanto, pior avaliação da qualidade de sono.

A qualidade de sono dos sujeitos, boa ou má, apresentou melhor relação com o padrão do CVS verificado durante a hospitalização, do que o momento do transplante propriamente dito. Convém destacar que tal consideração é derivada da avaliação visual dos actogramas e, portanto, deve ser observada com cautela.

Quanto às características do CVS e os marcadores do processo inflamatório/número de sinais e sintomas:

- Depois da enxertia de neutrófilos, verificou-se melhor padrão de sono, caracterizado por maior duração e qualidade de sono e menor latência;

## **Conclusões**

- Dosagens mais elevadas de PCR e maior número de sinais e sintomas foram verificados antes da enxertia de neutrófilos. A dosagem de IL-6, entretanto, foi semelhante antes e após a enxertia;
- Antes da enxertia de neutrófilos (T5), o número de sinais e sintomas explicou 28% da variação da qualidade de sono.

A dosagem dos marcadores do processo inflamatórios e o número de sinais e sintomas foram maiores antes da enxertia de neutrófilos, quando as características do sono foram pior avaliadas. Entretanto, somente em alguns momentos da hospitalização, verificou-se a presença de relação significativa entre estas variáveis, confirmando parcialmente as hipóteses relacionadas a este objetivo.







### 9.1 Limitações do estudo e sugestões para trabalhos futuros

Como limitações, destaca-se o número reduzido de sujeitos que integraram o estudo. O TCTH é considerado um procedimento relativamente novo e, portanto, o número de transplantes realizados no país ainda é reduzido, o que dificulta a comparação dos sujeitos em função das características de interesse. Talvez a expansão do estudo para outros centros de TCTH ou, ainda, a realização de um estudo multicêntrico, resolvesse o problema do número de sujeitos e permitisse o desenvolvimento de outras análises.

O dados do CVS poderiam ser utilizados para o desenvolvimento de análises longitudinais que não foram inicialmente definidas como um objetivo do estudo. Porém, talvez nem todos os registros obtidos tenham o grau de detalhamento necessário para tal avaliação. Em trabalhos futuros, sugere-se que o padrão de CVS seja obtido de forma mais detalhada com o uso da actimetria. Entretanto, sabe-se da preocupação com a exposição dos sujeitos à materiais que podem ser fonte de infecção em momentos de imunossupressão. Embora outros poucos estudos tenham utilizado actímetros de pulso para a caracterização da atividade/ repouso em pacientes submetidos ao transplante, optou-se em não utilizar este equipamento neste estudo. Talvez o desenvolvimento de um protocolo de higienização e o estabelecimento de critérios de descontinuidade do uso do actímetro junto aos responsáveis dos serviços de TCTH pudessem garantir uma coleta mais completa e objetiva dos dados referentes ao período de hospitalização, a exemplo da duração dos cochilos e do número de episódios de cochilos diurnos.

Empiricamente, verificou-se que, em torno do nadir, os pacientes pareciam sentir-se mais sonolentos. O estudo da sonolência ao longo do transplante, poderia ser uma sugestão para um novo estudo.

Um resultado inesperado do estudo, foi o fato dos pacientes de TCTH autólogo e com diagnóstico de mieloma apresentarem maior predomínio de sono de má qualidade em relação aos pacientes de TCTH alogênico e com outros diagnósticos de câncer hematológico, opondo-se aos achados do maior número de referências sobre o assunto. Propõe-se que, outros estudos, explorem características dos pacientes que possam se relacionar a este resultado e explicar tal achado.

Estudos futuros poderiam investigar outros fatores relacionados a hospitalização que pudessem alterar a qualidade de sono dos pacientes de TCTH. Sugere-se a construção de modelos de regressão com sinais e sintomas relacionados à toxicidade do período de condicionamento, o uso de opióides e os fatores relacionados a assistência prestada pela equipe de saúde.

Poderia ser desenvolvido um estudo que se propusesse a comparar sujeitos que fossem submetidos a intervenções voltadas para a promoção do sono, com a finalidade de identificar ações que possam ser implemetadas com o intuito de melhorar a qualidade de sono durante a hospitalização. Algumas sugestões de intervenção podem ser encontradas no item 9.2 deste estudo. As intervenções que envolvem mudanças comportamentais exigem maior demanda e envolvimento por parte daqueles que prestam assistência direta ou indireta aos pacientes transplantados, enquanto pequenas mudanças físicas ou nos equipamentos utilizados parecem ter resultados mais imediatos.

De modo geral, existem poucos estudos sobre a caracterização dos sujeitos que realizam TCTH. Alguns foram publicados há mais de 10 anos, entretanto, aqueles considerados de valor relevante foram citados ao longo deste estudo. Quanto ao sono destes sujeitos, sobretudo durante a hospitalização, verificou-se um número reduzido de estudos, o que dificultou a discussão de alguns resultados.

## **9.2 Sugestões de intervenção**

Embora não tenha sido definido como um objetivo do estudo, julgou-se conveniente traçar algumas sugestões baseadas nas observações realizadas durante a coleta de dados e os achados das publicações sobre o assunto<sup>(19,88,93)</sup>, com o intuito de fazer uma devolutiva para a unidade de TCTH na qual o estudo foi realizado.

Sugere-se que, logo após a internação, o paciente seja questionado quanto à presença de algum diagnóstico prévio de distúrbio de sono. Em caso afirmativo, é conveniente manter o tratamento em uso durante a hospitalização. Se as dificuldades com o sono iniciaram-se durante a hospitalização, questionar sobre os fatores que geram fragmentação do sono noturno e intervir sobre eles.

A seguir, seguem-se alguns questionamentos que visam auxiliar na identificação dos fatores relacionados aos distúrbio de sono.



- **Minimizar ruídos:** quais são as fontes de ruídos? É possível intervir sobre elas? É necessário manter o alarme sonoro dos equipamentos? Em qual volume? É possível evitar conversas próximas ao quarto dos pacientes durante a madrugada? Os ruídos são decorrentes da prestação de assistência?

**Ação:** desligar os alarmes sonoros contínuos dos equipamentos, evitar bater as portas dos quartos quando a assistência durante a noite for necessária, manter os celulares desligados.

- **Prestação de assistência:** esta assistência é de fato necessária ao longo da fase de sono em todos os momentos de internação? É possível garantir ao menos seis horas de sono contínuo para o paciente quando este se encontra hemodinamicamente estável?

**Ação:** planejar a assistência de enfermagem no período noturno com a finalidade de otimizar as ações e reduzir o número de interrupções do sono noturno; reservar as interrupções noturnas para os momentos críticos dos transplantes, nos quais o paciente, de fato, requer assistência intensiva; evitar atividades de cuidados (banho, medicações), limpeza da unidade do pacientes durante os períodos reservados para o sono.

- **Autonomia:** é possível respeitar a individualidade do paciente quanto à preferência de horário para dormir e despertar? É viável fazer um plano de cuidados individualizado que englobe as questões de sono?

**Ação:** estimular o paciente a manter hábitos e rotinas de dormir durante a internação; auxiliá-lo nas técnicas de higiene do sono; orientar a equipe multiprofissional quanto às decisões tomadas junto ao paciente visando a promoção do sono noturno.

- **Conforto:** o paciente é despertado durante a noite devido à queixa de dor? Quais outros sintomas são responsáveis pela fragmentação do sono noturno?

**Ação:** controlar a dor e outros sintomas que podem prejudicar o sono do paciente por meio da administração de medicamentos prescritos; evitar a administração de

medicamentos quimioterápicos em horários que invadam a fase de sono ou que gerem desconforto imediato.

- **Uso do banheiro:** é possível reduzir as infusões endovenosas durante o período da noite?

**Ação:** verificar junto a equipe médica a possibilidade de reduzir infusões endovenosas durante o período noturno; evitar administrar medicamentos diuréticos próximos aos horários de dormir; orientar o paciente a evitar ingestão demasiada de líquidos no período noturno.

- **Dificuldades emocionais:** o paciente verbaliza dificuldades emocionais relacionadas ao transplante ou a outras questões que estão lá fora do hospital a sua espera?

**Ação:** Buscar ajuda junto a equipe multiprofissional na tentativa de minimizar ansiedades, medos e preocupações a partir de esclarecimentos, orientações e suporte psicológico.

Durante a realização do estudo, verificou-se que o bater das portas dos quartos e o barulho realizado pela tampa do recipiente coletor de lixo, feito em material metálico, foram capazes de provocar interrupções dos cochilos diurnos e dos episódios de sono noturno. A instalação de protetores de porta e a substituição dos recipientes de lixo por outros confeccionados em material plástico poderiam contribuir para os períodos de repouso do paciente.

Embora as anotações de enfermagem trouxessem, quase sempre, registros pontuais sobre a noite de sono dos pacientes, verificou-se um número bastante reduzido de diagnósticos de enfermagem relacionados ao sono nos planos de cuidado dos pacientes submetidos ao transplante. Conforme evidenciam os resultados deste estudo, o sono dos pacientes é uma necessidade humana básica bastante prejudicada ao longo do transplante, sobretudo durante a hospitalização.

A NANDA – *North American Nursing Diagnosis Association*<sup>(159)</sup> – traz quatro diagnósticos de enfermagem referentes ao sono, dentre os quais estão a insônia e a privação de sono. Sugere-se que tais diagnósticos possam integrar o plano de cuidados

dos pacientes submetidos ao transplante, com a finalidade de não exacerbar os problemas de sono relacionados aos momentos críticos do transplante e, com isto, manter o sono de qualidade, o repouso e o bem-estar destes sujeitos ao longo da internação.

Para aqueles pacientes cujas alterações de sono permanecem ao longo da hospitalização, pode se fazer necessário associar a administração de medicamentos (hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos e melatonina, por exemplo) às terapias não-medicamentosas sugeridas. Alguns autores destacam que o uso de indutores do sono deve ser cauteloso, pois verifica-se um decréscimo no componente físico de qualidade de vida, embora, em contrapartida, haja uma melhora no componente mental<sup>(160)</sup>.







## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1-Guerra MR, Moura-Gallo CV, Azevedo G, Mendonça S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Rev Bras Cancerol 2005; 51(3):227-234.
- 2-Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118p. Acesso em 10 de janeiro de 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2011/>.
- 3-DePue RJ. Hematologic cancer as a chronic disease. Manag Care 2008, Jul 17(7 Suppl 6):S1-21.
- 4-Sharma N, Hansen CH, O'Connor M, Thekkumpurath P, Walker J, Kleiboer A et al. Sleep problems in cancer patients: prevalence and association with distress and pain. Psychooncology 2012; 21(9):1003-9.
- 5-Colagiuri B, Christensen S, Jensen AB, Price MA, Butow PN, Zachariae R. Prevalence and predictors of sleep difficulty in a national cohort of women with primary breast cancer three to four months postsurgery. Journal of Pain and Symptom Management. 2011; 42(5):710-20.
- 6-Stepanski EJ, Burgess HJ. Sleep and cancer. Sleep Med Clin. 2007; 2:67–75.
- 7-Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP, Whitton JA, Green DM, Zeltzer LK et al. Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study (CCSS). Sleep. 2008, 31(2):271-281.
- 8-Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, Parker BA, Jones V, Sadler GR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. Support Care Cancer. 2006; 14(3): 201-209.
- 9-Langford DJ, Lee K, Sleep disturbance interventions in oncology patients and family caregivers: A comprehensive review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2012; 16(5):397-414.

- 10-Phillips KM, Jim HS, Donovan KA, Pinder-Schenck MC, Jacobsen PB. Characteristics and correlates of sleep disturbances in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012; 20(2):357–365.
- 11-Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, Kasprowicz S, Durrence HH. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 24(5):471-480.
- 12-Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, Engstrom MC, Johnson BA, Peterson N et al. Clinical factors associated with cancer related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5):1319-1328.
- 13-Tufik S. *Medicina e biologia do sono*. Barueri (SP): Manole; 2008.
- 14-Marques N, Menna-Barreto L (orgs.). *Cronobiologia: princípios e aplicações*. 3ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003:18-44.
- 15-Berger AM. Update on the state of the science: sleep-wake disturbances in adult patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2009; 36(4):165-177.
- 16-Berger AM, Parker KP, Young-McCaughan S, Mallory GA, Barsevick AM, Beck SL et al. Sleep/wake disturbances in people with cancer and their caregivers: state of the science. *Oncol Nurs Forum*. 2005; 32(6): 98-126.
- 17-Martinez D, Lenz MCS, Menna-Barreto L. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(3):173-180.
- 18-Lima PF, Medeiros ALD, Araújo JF. Sleep-wake pattern of medical students: early versus late class starting time. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35(11):1373-1377.
- 19-Young JS, Bourgeois JA, Hilty DM, Hardin KA. Sleep in hospitalized medical patients, part 1: factors affecting sleep. *J Hosp Med*. 2008; 3(6):473-482.
- 20-Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (S9):3-9.
- 21-Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012; 35(6):727-734.



- 22-Fernandes RMF. O sono normal. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2006; 39 (2):157-168.
- 23-Landis CA. Sleep and methods of assessment. *Nurs Clin North Am.* 2002; 37(4): 583-597.
- 24-Butkov N, Lee-Chiong I. *Fundamentals of sleep technology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- 25-Vena C, Parker K, Cunningham M, Clark J, Mcmillan S. Sleep-wake disturbances in people with cancer part I: an overview of sleep, sleep regulation and effects of disease and treatment. *Onc Nurs Forum* 2004, 31(4): 735-746.
- 26-Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Norgaard JP. The effect of nocturia on sleep. *Sleep Med Rev.* 2011; 15(2): 91-97.
- 27-Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth T, Savard J, Ancoli-Israel S. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center–Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol.* 2010; 28(2): 292-298.
- 28-Lee BN, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ et al. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation.* 2004a, 11(5): 279–292.
- 29-Davidson JR, Maclean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002, 54(9): 1309-1321.
- 30-Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation. *Nutr Rev.* 2007; 65(12):S244-252.
- 31-Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to common cold. *Arch Intern Med.* 2009; 169(1): 62-67.
- 32-Cheng KKF, Yeung RMW. Impact of mood disturbance, sleep disturbance, fatigue and pain among patients receiving cancer therapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013. 22:70-78.
- 33-Oh H, Seo Y, Jeong H, Seo W. The identification of multiple symptom clusters and their effects on functional performance in cancer patients. *J Clin Nurs.* 2012; 21:2932-2842.

- 34-Liu L, Fiorentino L, Natarajan L, Parker BA, Mills PJ, Sadler GR et al. Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncology*. 2009; 18:187-194.
- 35-Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen M Aa, Pedersen L1, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol*. 2009; 83:139–148.
- 36-Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carrera E, Rovira M, Cirera E et al. Clinical factors associated with fatigue in haematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *European Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006; 42:1749-1755.
- 37-Schneider IJC, Lopes SMS, Furtado CMR. Fadiga. In: Guimarães JLM, Rosa DD, organizadores. *Rotinas em oncologia*, Porto Alegre: Artmed; 2008: 811-816.
- 38-Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep Med Rev*. 2004b; 8(3): 199-212.
- 39-Andrykowski MA, Carpenter JS, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH et al. Energy level and sleep quality following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20:669-679.
- 40-Maziarz RT, Slater S. (2010). *Blood and marrow transplant handbook comprehensive guide for patient care*. New York, NY, Springer Science.<http://site.ebrary.com/id/10430180>.
- 41-Ferry C, Socié G. Le patient guéri d'une leucémie par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: résultats à long terme. *Bull Cancer*. 2003; 90(7): 601-606.
- 42-Guimarães JLM, Rosa DD (orgs.). *Rotinas em oncologia*. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- 43-Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (ed.). *Wintrobe's clinical hematology*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- 44-Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. *RBT*. 2010; Ano XVI (2): Jan-Set 2010. Acesso em: 10 de agosto de 2013. Disponível em: [www.abto.org.br/](http://www.abto.org.br/)

45-Otto SE. Oncologia. 2ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2002: 363-377.

46-Smeltzer SC, Bare B. Brunner and Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing. 10<sup>th</sup>. Lippincott Williams & Wilkins; 2003:896-908.

47-Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2000: 229-252.

48-Cazarin G, Augusto LGS, Melo RAM. Doenças hematológicas e situações de risco ambiental: a importância do registro para a vigilância epidemiológica. Rev Bras Epidemiol. 2007; 10(3):380-90.

49-Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Support Care Cancer. 2008; 16:1243–1254.

50-Roeland E, Mitchell W, Elia G, Thornberry K, Herman H, Cain J et al. Symptom control in stem cell transplantation: a multidisciplinary palliative care team approach part 1: physical symptoms. J Support Oncol. 2010; 8:100–116.

51-Lee SJ, Fairclough D, Parsons SK, Soiffer RJ, Fisher DC, Schlossman RL et al. Recovery after stem-cell transplantation for hematologic diseases. J Clin Oncol. 2001; 10(1):242-252.

52-Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 931 de 2 de maio de 2006. Aprova o regulamento técnico para o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Diário Oficial União. 03 mai 2006; Seção1:48-51.

53-Rischer J, Scherwath A, Zander AR, Koch US, Schulz-Kindermann F. Sleep disturbances and emotional distress in the acute course of hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009; 44(2):121-8.

54-Wang XS, Shi Q, Williams LA, Cleeland CS, Mobley GM, Reuben JM et al. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2008; 113(8): 2102-2109.

#### **Referências Bibliográficas**

- 55-Campagnaro E, Saliba R, Giralt S, Roden L, Mendoza F, Aleman A et al. Symptom burden after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2008; 112(7):1617-1624.
- 56-Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM et al. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39:759–766.
- 57-Mullington JM, Monika H, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Jan-Feb;51(4):294-302.
- 58-Redwine L, Hauger RL, Gillin C, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct; 85(10):3597-603.
- 59-Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003; 26 (2):380-4.
- 60-Alvarez GG, Ayas NT. The impact of daily sleep duration on health: a review of the literature. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2004;19(2):56-59.
- 61-Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Imunne, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Medicine Reviews*. 2012; 16:137-149.
- 62-Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci*. 2006; 60(12):523-535.
- 63-Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Medicine Reviews*. 2009; 13:257–264.
- 64-Castro RA, Angus DC, Hong SY, Lee C, Weissfeld LA, Clermont G, Rosengart MR. Light and the outcome of critically ill: an observational cohort study. *Critical Care*. 2012; 16:2-8.

65-Coventry M, Jamison A. Lighting in a single-room neonatal ICU. *Critical Care Nurse*. 2009; 29(1):95-96.

66-Malina C, Frigo S, Mathelin C. Sleep and breast cancer: Is there a link? *Gynecol Obstet Fertil*. 2013; 41:105–109.

67-Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol*. 2009; 38:963–970.

68-Wu HS, Davis JE, Padiyar JP, Yarandi H. A comparison of disrupted sleep patterns in women with cancer-related fatigue. *Eur J Oncol Nurs*. 2011; 15: 318-324.

69-Bergamasco EC, Cruz DALM. Alterações do sono: diagnósticos freqüentes em pacientes internados. *Rev Gaúcha Enferm*. 2006 set; 27(3):356-63.

70-Furlani R, Ceolim MF. Sleep quality of women with gynecological and breast cancer. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2006; 14(6):872-8.

71-Tranmer JE, Minard J, Fox LA, Rebelo L. The sleep experience of medical and surgical patients. *Clin Nurs Res*. 2003; 12(2):159-73.

72-Moraes de Almondes K, Mota NB; Araújo JF. Sleep-wake cycle pattern, sleep quality and complaints about sleep disturbances made by inpatients. *Sleep Science*. 2008; 1:36-39.

73-Labyak S. Sleep and circadian schedule disorders. *Nurs Clin North Am*. 2002; 37(4): 599-610.

74-Mercadante S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Support Care Cancer*. 2004; 12(5):355-59.

75-Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med*. 2012; 27(2):97-111.

76-Heinonen H, Volin L, Uutela A, Zevon M, Barrick C, Ruutu T. Gender-associated differences in the quality of life after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28:503–509.

77-Kisch A., Lenhoff S., Zdravkovic S, Bolmsjö I. Factors associated with changes in quality of life in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21:735–746.

78-Fleck MPA et al. O instrumento de avaliação de qualidade de vida abreviado da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-breve): aplicação da versão em português. *Rev Saúde Pública*. 2000; 34(2): 178-83.

79-Hacker ED, Ferrans C, Verlen E, Ravandi F, van Besien K, Gelms J et al. Fatigue and Physical Activity in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Oncol Nurs Forum*. 2006; 33(3): 614-624.

80-Messerer D, Engel J, Hasford J, Schalch M, Ehninger G, Sauerland C et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008; 93(6):826-833.

81-Kopp M, Holzner B, Meraner V, Sperner-Unterweger B, Kemmler G, Nguyen-Van-Tam DP et al. Quality of life in adult hematopoietic cell transplant patients at least 5 yr after treatment: a comparison with healthy controls. *Eur J Haematol*. 2005; 74: 304–308.

82-Bush NE, Donaldson GW, Haberman MH, Dacanay R, Sullivan KM. Conditional and Unconditional Estimation of Multidimensional Quality of Life After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Longitudinal Follow-up of 415 Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000; 6(5A):576-591.

83-Hendriks MGJ, Schouten HC. Quality of life after stem cell transplantation: a patient, partner and physician perspective. *Eur J Intern Med*. 2002 Feb;13(1):52-56.

84-Hacker ED; Ferrans CE. Quality of Life Immediately After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Cancer Nurs*. 2003; 26 (4):312-322.

85-Hjermstad MJ, Evensen SA, Kvaloy SO, Fayers PM, Kaasa S. Health-Related Quality of Life 1 Year After Allogeneic or Autologous Stem-Cell Transplantation: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):706-718.

86-Prieto JM, Atala J, Blanch J, Carreras E, Roviraz M, Cirera E et al. Patient-rated emotional and physical functioning among hematologic cancer patients during hospitalization for stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:307–314.

87-Gruber U, Fegg M, Buchmann M, Kolb HJ, Hiddemann W. The long-term psychosocial effects of haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003 Sep;12(3):249-256.

88-Boonstra L, Harden k, Jarvis S, Palmer S, Kavanaugh-Carveth P, Barnet J et al. Sleep disturbance in hospitalized recipients of stem cell transplantation. *Clinical J Oncol Nurs*. 2011; 15(3):271-276.

89-Mota DDCF. Fadiga no doente de câncer colo-retal: fatores de risco e preditivos. São Paulo, 2008. (Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo).

90-Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Gennatas K, Smyrniotis V et al. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. *Sleep*. 2007;30(6):737-742.

91-Akechi T, Okuyama T, Akizuki N, Shimizu K, Inagaki M, Fujimori M et al. Associated and predictive factors of sleep disturbance in advanced cancer patients. *Psychooncology*. 2007; 16:888–894.

92-Savard J, Liu L, Natarajan L, Risling MB, Neikrug AB, He F et al. Breast cancer patients have progressively impaired sleep-wake activity rhythms during chemotherapy. *Sleep*. 2009;32(9):1155-1160.

93-Friese RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions. *Crit Care Med*. 2008; 36(3):697-705.

94-Chao NJ, Tierney DK, Bloom JR, Long GD, Barr TA, Stallbaum BA et al. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1992; 80(3): 825-830.

95-Andrykowski MA, Cordova MJ, Hann DM, Jacobsen PB, Fields KK, Phillips G. Patients' psychosocial concerns following stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24: 1121-1129.

96-Liu L, Rissling M, Natarajan L, Fiorentino L, Mills PJ, Dimsdale JE et al. The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep.* 2012; 35(2):237-245.

97-Hjermstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H et al. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3–5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34:257–266.

98-Liu L, Mills PJ, Rissling M, Fiorentino L, Natarajan L, Dimsdale JE et al. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain Behav and Immun.* 2012; 26(5): 706-13.

99-Clevenger L, Schrepf A, Christensen D, DeGeest K, Bender D, Ahmed A et al. Sleep disturbance, cytokines, and fatigue in women with ovarian cancer. *Brain Behav and Immun.* 2012; 26:1037–1044.

100-Curcioli ACJV, Carvalho EC. Infusão de células-tronco hematopoéticas: tipos, características, reações adversas e transfusionais e implicações para a enfermagem. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2010; 18(4):716-724.

101-Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10. Disponível em <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>, acesso em 10 de agosto de 2013.

102-Prado, IS. Sintomas estressantes e qualidade de vida entre homens com câncer [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Enfermagem, 2010.

103-Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin*



Oncol. 1982; 5 (6):649-655. Acesso disponível em:  
[http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html).

104-Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo ICS, Barba MEF et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*. 2011; 12:70-75.

105-Camelier AA. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pneumologia, 2005.

106-Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*. 2000; 89(7):1634-46.

107-Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989, 28(2): 193-213.

108-Lei Z, Qiongjing Y, Qiuli W, Sabrina K, Xiaojing L, Changli W. Sleep quality and sleep disturbing factors of inpatients in a Chinese general hospital. *J Clin Nurs*. 2009; 18: 2521–2529.

109-Khera N, Storer B, Flowers MED, Carpenter PA, Inamoto Y, Sandmaier BM et al. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011; 30:71-77.

110-Demarinis V, Barsky AJ, Antin JH, Chang G. Health psychology and distress after haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009; 18:57-63.

111-Sherman AC, Simoton S, Latif U, Spohn R, Tricot G. Psychosocial adjustment and quality of life among multiple myeloma patients undergoing evaluation for autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33:955-962.

112-Tokuhashi, K Fatores associados à qualidade de vida relacionada à saúde de idosos residentes no município de São Paulo – Estudo SABE: Saúde, Bem-estar e Envelhecimento [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, 2011.

113-Trevisol, DJ. Qualidade de vida e hipertensão arterial sistêmica: estudo de base populacional na cidade de Porto Alegre [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, 2010.

114-Andrade TL, Camelier AA, Rosa FW, Santos MP, Jezler S, Silva JLP. Aplicabilidade do questionário de qualidade de vida relacionada à saúde - the 12-Item Short-Form Health Survey - em pacientes portadores de esclerose sistêmica progressiva. J Bras Pneumol. 2007;33(4):414-422.

115-Rubbo, AB. Escala Visual Analógica na avaliação da intensidade da dor pós-operatória de cirurgia bariátrica independente do uso de analgésicos [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, 2010.

116-Souza FF, Silva JA. A métrica da dor (dormetria): problemas teóricos e metodológicos. Rev Dor. 2005; 6 (1):469-513.

117-National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf), acesso em: 01/03/2013.

118-Michaelis. Dicionario de Português online. Editora Melhoramentos Ltda, Inc.; c1998-2009 (atualizada em 2009). Acesso em 08/11/2010. Disponível em: <http://michaelis.uol.com.br/>.

119-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Metodologia do censo demográfico 2000. Rio de Janeiro, 2003: 568p. Série Relatórios Metodológicos [acesso em 10 de setembro de 2010]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/metodologia>.

120-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE [homepage na internet]. Tabela de pessoas de 10 ou mais anos de idade, ocupadas, por classe de rendimento de trabalho, 2008 [acesso em 10 de setembro de 2010]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/brasil\\_em\\_sintese/tabelas/Tabela\\_trab\\_classe\\_rend.shtm](http://www.ibge.gov.br/brasil_em_sintese/tabelas/Tabela_trab_classe_rend.shtm).

121-Dancey CP; Reidy J. Estatística sem matemática para psicologia. 3ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

122-Fundação Onco-Centro de São Paulo – FOSP [homepage na internet]. Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo: Análise dos dados e indicadores de qualidade, janeiro de 2000 a março de 2013 [acesso em 04 de julho de 2013]. Disponível em: [http://www.fosp.saude.sp.gov.br/epidemiologia/docs/dados\\_rhc.pdf](http://www.fosp.saude.sp.gov.br/epidemiologia/docs/dados_rhc.pdf).

123-Dias VN, Mastropietro AP, Oliveira-Cardoso EA, Carlos MMRP. Transplante de células-tronco hematopoéticas – um estudo controlado sobre papéis ocupacionais. Cad Ter Ocup UFSCar. 2012; 20(2): 165-171.

124-Mastropietro AP, Oliveira-Cardoso EA, Simões BP, Voltarelli JC, Santos MA. Relação entre renda, trabalho e qualidade de vida de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(2):102-107.

125-Barichello E, Sawada NO, Sonobe HM, Zago MMF. Qualidade do sono em pacientes submetidos à cirurgia oncológica. Rev Latino-Am Enferm. 2009; 17(4): 481-488.

126-Beck SL, Schwartz AL, Towley G, Dudley W, Barsevich A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index in cancer patients. J Pain and Symptom Manage. 2004; 27(2):140-148.

127-Sanford SD, Wagner L, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D. Longitudinal prospective assessment of sleep quality: before, during, and after adjuvant chemotherapy for breast cancer. Support Care Cancer. 2013; 21(4):959-67.

128-Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Metaanalysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep. 2004;27(7):1255-73.

129-Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*. 2004; 91(5): 822-828.

130-Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 846-863.

131-Frey DJ, Fleshner M, Wright KP. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007; 21:1050–1057.

132-Furlani R. Padrões do ciclo vigília/sono de mulheres hospitalizadas em serviços de oncologia ginecológica [dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-graduação em Enfermagem, 2005.

133-Little A, Ethier C, Ayas N, Thanachayanont T, Jiang D, Mehta S. A patient survey of sleep quality

in the Intensive Care Unit. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:406-14.

134-Kunitomi A, Iida H, Kamiya Y, Hayashi M, Suwa T, Kanda J et al. Insomnia and depression during protective isolation in patients with hematological disorders. *Inter Med*. 2010; 49: 17-22.

135-Burns DS, Azzouz F, Sledge R, Rutledge C, Hinchey K, Monahan PO. Music imagery for adults with acute leukemia in protective environments: a feasibility study. *Support Care Cancer*. 2008; 16:507–513.

136-Tembo AC, Parker V. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2009; 25:314-322.

137-Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Lee K, West C, Aouizerat BE et al. A longitudinal study of measures of objective and subjective sleep disturbance in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *J Pain and Symptom Manage*. 2012; 44(2):215-228.

138-Azevedo W. Doença enxerto versus hospedeiro aguda A-GVHD. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(S1):16-21.

139-Roizenblatt M, Rosa Neto NS, Tufik S, Roizenblatt S. Pain-related diseases and sleep disorders. Braz J Med Biol Res. 2012; 45(9):792-798.

140-Hayes-Lattin B, Leis JF, Maziarz RT. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? Bone Marrow Transplant. 2005; 36:373–381.

141-Mystakidou K, Clark AJ, Fischer J, Lam A, Pappert K, Richarz U. Treatment of chronic pain by long-acting opioids and the effects on sleep. Pain Practice. 2010; 11(3):282-9.

142-Asghari A, Farhadi M, Kamrava SK, Ghalehbaghi B, Nojomi M. Subjective sleep quality in urban population. Arch Iran Med. 2012; 15(2):95 - 98.

143-Eek F, Karlson B, Garde AH, Hansen M, Ørbæk P. Cortisol, sleep, and recovery - some gender differences but no straight associations. Psychoneuroendocrinology. 2012; 37, 56-64.

144-Hantsoo L, Khou CS, White CN, Ong JC. Gender and cognitive–emotional factors as predictors of pre-sleep arousal and trait hyperarousal in insomnia. J Psychosom Res. 2013; 74:283–289.

145-Zhang B; Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. Sleep. 2006;29(1):85-93.

146-Buffum D, Koettters T, Cho M, Macera L, Paul SM, West C et al. The effects of pain, gender, and age on sleep/wake and circadian rhythm parameters in oncology patients at the initiation of radiation therapy. J Pain. 2011; 12(3):390-400.

147-Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, Owens J, Lee L et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. J Clin Sleep Med. 2008; 4(6): 563-571.

- 148-Xiang YT, Ma X, Cai ZJ, Li SR, Xiang YQ, Guo HL et al. The prevalence of insomnia, its sociodemographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: a general population-based survey. *Sleep*. 2008; 31(12):1655-1662.
- 149-Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12:383-389.
- 150-Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002; 6(2):97-111.
- 151-Le RQ, Bevans M, Savani BN, Mitchell SA, Stringaris K, Koklanaris E et al. Favorable outcomes in patients surviving 5 or more years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16:1162-1170.
- 152-Irwin M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain Behav Immun*. 2002; 16:503–512.
- 153-Irwin MR, Olmstead RE, Ganz PA, Haque R. Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors. *Brain Behav Immun*. 2013; 30 S58–S67.
- 154-Matthews KA, Zheng H, Kravitz HM, Sowers M, Bromberger JT, Buysse DJ et al. Are inflammatory and coagulation biomarkers related to sleep characteristics in mid-life women?: Study of Women's Health Across the Nation Sleep Study. *Sleep*. 2010; 33(12):1649-1655.
- 155-Okun ML, Coussons-Read M, Hall M. Disturbed sleep is associated with increased C-reactive protein in young women. *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 351–354.
- 156-Chen T, Gona P, Sutherland PA, Benjamin EJ, Wilson PWF, Larson MG, Vasan RS, Robins SJ. Long-term C-reactive protein variability and prediction of metabolic risk. *Am J Med*. 2009; 122(1): 53-61.
- 157-Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NK, Dinges DF et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678–83.

158-Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5):2087-2095.

159-NANDA. Diagnósticos de Enfermagem da NANDA 2012-2014: Definições e Classificação – Nanda Internacional. Porto Alegre: Artmed; 2012.

160-Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E. Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Medicine.* 2010; 11:452–457.









## Apêndice 1

### Consentimento Livre e Esclarecido

(fundamentado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde)

Car(o)a senhor(a):

Meu nome é Renata Furlani Cotrim, sou enfermeira mestre e aluna de doutorado em Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp. Estou realizando uma pesquisa com pacientes que irão realizar transplante de células-tronco hematopoiéticas (transplante de medula óssea) e que estejam internados na Enfermaria de Transplante de Medula Óssea do HC/ Unicamp.

O objetivo do estudo é avaliar sua qualidade de sono durante o período em que está se preparando para o transplante e por algum tempo após sua realização, para identificar os fatores que interferem no seu sono. A pesquisa tem o título de “Fatores preditivos de qualidade de sono de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas” e é orientada pela Prof<sup>a</sup>. Dra Maria Filomena Ceolim. A realização deste estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP.

As informações que você fornecer serão reunidas com as de outros(as) pacientes transplantados(as), para que possamos obter informações acerca da qualidade de sono e da qualidade de vida de vocês em diferentes momentos do transplante. Esperamos que o conhecimento dessas questões nos ajude a entender as possíveis modificações do transplante em sua vida, para que possamos auxiliá-los nas situações em que vocês apresentarem dificuldades.

Assim, gostaríamos que você colaborasse com a pesquisa, inicialmente respondendo a um Questionário de Caracterização (QC) e a dois outros instrumentos: o PSQI-BR, para avaliar a qualidade de seu sono e o SF-12, para avaliação de sua qualidade de vida, assim como indicasse o seu nível de fadiga em uma Escala de Fadiga. Estes instrumentos e a Escala de Fadiga serão reaplicados em outros dois momentos: após o transplante, imediatamente antes da sua alta hospitalar, e cerca de 60 dias após sua alta, quando você deve retornar ao ambulatório do hemocentro para realizar o acompanhamento do transplante.

Em alguns dos dias em que permanecer no hospital, enviarei uma amostra do seu sangue para a dosagem de algumas substâncias, chamadas interleucina-6 e proteína C reativa (PCR), que podem nos ajudar a entender melhor o seu sono. Esta amostra será obtida juntamente com a coleta de sangue de rotina a que você será submetido durante a internação, sem que para isto eu precise coletar o seu sangue novamente. Destaco, ainda, que nenhuma destas amostras serão armazenadas para outras análises além das mencionadas anteriormente.

Asseguro que seu nome será mantido em sigilo e que os dados que você fornecer serão utilizados somente para os objetivos da pesquisa. Sua participação deve ser totalmente voluntária e você poderá desistir a qualquer momento ou se recusar a fazer parte do estudo, sem nenhum tipo de prejuízo na qualidade ou continuidade de seu tratamento na Unicamp. Você não terá qualquer gasto ao participar dessa pesquisa, e também não haverá qualquer tipo de pagamento pela sua participação. Se precisar de maiores esclarecimentos você poderá solicitá-los antes, durante ou após sua participação neste estudo.

Caso você concorde em participar da pesquisa, solicito que assine o termo abaixo, para que eu possa iniciar as perguntas.

Antecipadamente agradeço,

\_\_\_\_\_  
Renata Furlani Cotrim

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_, concordo em participar da pesquisa “Fatores preditivos de qualidade de sono de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas” realizada pela aluna de doutorado em enfermagem, Renata Furlani Cotrim, com orientação da Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Filomena Ceolim, após receber os esclarecimentos a respeito.

#### Dados da Paciente:

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Registro.: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Telefone para contato com o pesquisador: 19 3521 8821

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP: 19 3521 8936

## Apêndices



## Apêndice 2

### Questionário de Caracterização (QC) Aspectos Sócio-Econômicos, Demográficos e Clínicos – Versão Juízes

1) Código de Identificação:

2) HC:

**Parte A – Entrevista**  
**ENFERMARIA DE TCTH**

3) Data de entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

4) ECOG: 0 ( ) 1 ( ) 2 ( )

5) Data de internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6) Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

7) Estado Conjugal: (1) solteiro (2) casado/união estável (3) viúvo (4) separado/divorciado

8) Escolaridade (até que ano estudou): \_\_\_\_\_ 9) Quantos anos de estudo completos? \_\_\_\_\_

10) Profissão: \_\_\_\_\_

11) Religião: (0) Não (1) Sim

12) Com quem mora atualmente: (1) sozinho (2) família (3) outros

13) Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

14) Renda Familiar (em salário mínimos) (1) < 1 (2) 1 – 5 (3) 6 – 10 (4) > 10

15) Último(s) tratamento(s) realizados: (1) Quimioterapia: Mês/ ano \_\_\_/\_\_\_ (2) Radioterapia: Mês/ ano \_\_\_/\_\_\_

(3) Outro(s) \_\_\_\_\_ Mês/ ano \_\_\_/\_\_\_

**Parte B – Coleta de dados do prontuário e outros registros**

**ENFERMARIA DE TCTH**

16) Diagnóstico específico: \_\_\_\_\_ 17) Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

**Condicionamento (aplasia)**

18) Data de início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

19) Data de término: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

20) Quimioterápicos:

Bussulfano	(0)Não	(1)Sim
Carmustina	(0)Não	(1)Sim
Ciclofosfamida	(0)Não	(1)Sim
Citarabina	(0)Não	(1)Sim
Etoposide	(0)Não	(1)Sim
Fludarabina	(0)Não	(1)Sim
Melfalan	(0)Não	(1)Sim
Linfoglobulina (ATG)	(0)Não	(1)Sim
Outro(s) _____	(0)Não	(1)Sim

21) Acesso venoso: Cateter central de curta permanência ( )

Cateter central de longa permanência totalmente implantado ( )

## Apêndices

Cateter central de longa permanência semi-implantável ( )

Acesso venoso periférico ( )

Outro ( ) Qual? \_\_\_\_\_

22) Irradiação Corporal Total: (0) Não (1) Sim

**Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas**

23) Data do transplante: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

24) Horário do transplante: \_\_\_\_\_

25) Tipo de TCTH: autólogo (1) singênico (2) alogênico relacionado (3) alogênico não-relacionado(4)

26) Origem: Medula óssea (1) Célula Tronco Periférica (2) Cordão umbilical (3)

27) Reação na infusão das células-tronco hematopoiéticas (0) Não (1) Sim

28) Nadir: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

29) Data estimada da pega medular: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

30) Complicações após TCTH: Rejeição do enxerto (0) Não (1) Sim

Infecções (0) Não (1) Sim

Doença enxerto x hospedeiro (0) Não (1) Sim

Reações a hemoderivados (0) Não (1) Sim

**Suspeita de/ toxicidade:**

Mucosite (0) Não (1) Sim

Insuficiência Renal Aguda (0) Não (1) Sim

Doença venoclusiva hepática (0) Não (1) Sim

Diarréia (0) Não (1) Sim

Dor (0) Não (1) Sim

Dermatite (0) Não (1) Sim

Sangramento (0) Não (1) Sim

Vômito (0) Não (1) Sim

Outra(s) (0) Não (1) Sim

Qual(is) \_\_\_\_\_

Outra(s)/ outras (0) Não (1) Sim

Qual(is) \_\_\_\_\_

31) Dosagem de interleucina-6 (IL-6) e Proteína C Reativa (PCR) durante a hospitalização

	Dia ____	Dia ____	Dia ____	Dia 0	Dia +3	Dia +8	Dia +11	Dia +15	Dia +22	Dia +29
Data da coleta	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
	Internação	InícioQT	TérminoQT	Transplante	Pós-transplante	Pós-transplante	Pós-transplante	Pós-transplante	Pós-transplante	Pós-transplante
IL-6 (pg <sup>*</sup> /mL)										
PCR (mg/dL)										

\*picograma = 10<sup>-12</sup> gramas

32) Data da alta hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Apêndices**

**AMBULATÓRIO DO HEMOCENTRO**

33) Data de entrevista no hemocentro \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

34) Estado clínico do paciente:	Doença enxerto x hospedeiro	(0)Não	(1)Sim
	Infecção	(0)Não	(1)Sim
	Recidiva da doença	(0)Não	(1)Sim
	Prognóstico favorável	(0)Não	(1)Sim
	Outra complicação do transplante	(0)Não	(1)Sim
	Qual(is): _____		
	Problema de saúde não relacionado ao transplante	(0)Não	(1)Sim
	Qual(is): _____		





### Apêndice 3

#### Diário de Sono (DS)

Código de Identificação:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

HC:

Data:

Horário em que decidiu dormir:

Horário em que pegou no sono

Interrupção do sono: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

O que perturbou seu sono: \_\_\_\_\_

Horário de despertar:

Cochilou no dia anterior ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

Qualidade de sono – Escala Visual Analógica  
(EVA)



Cursor para movimentar  
a escala

(frente da escala)



(verso da escala)

**Considerando o dia de hoje, responda sim ou não para cada si**

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Resposta</b>	
Náusea	Não (0)	Sim (1)
Vômito	Não (0)	Sim (1)
Falta de apetite	Não (0)	Sim (1)
Boca seca	Não (0)	Sim (1)
Dor	Não (0)	Sim (1)
Formigamento pés/mãos	Não (0)	Sim (1)
Falta de ar	Não (0)	Sim (1)
Angústia	Não (0)	Sim (1)
Tristeza	Não (0)	Sim (1)
Dificuldade de lembrar-se das coisas	Não (0)	Sim (1)
Medo	Não (0)	Sim (1)
Prurido (coceira no corpo)	Não (0)	Sim (1)





## Anexo 1

**Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* – Estado funcional  
(ECOG)  
Oken, 1982**

<b>ECOG</b>	<b>Nível de atividade</b>
<b>0</b>	<b>Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição</b>
<b>1</b>	<b>Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária</b>
<b>2</b>	<b>Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado</b>
<b>3</b>	<b>Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado</b>
<b>4</b>	<b>Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira</b>



## Anexo 2

### Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh – Versão em Português do Brasil (PSQI-BR) Bertolazi, 2011

Código de Identificação:

HC:

Enfermaria de TCTH (1ª) ( 2ª) Hemocentro ( )

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?  
Hora usual de deitar \_\_\_\_\_
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?  
Número de minutos \_\_\_\_\_
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?  
Hora usual de levantar \_\_\_\_\_
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).  
Horas de sono por noite \_\_\_\_\_

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...
  - (a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos
    - (0) Nenhuma no último mês
    - (1) Menos de uma vez/ semana
    - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
    - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  - (b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo
    - (0) Nenhuma no último mês
    - (1) Menos de uma vez/ semana
    - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
    - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  - (c) Precisou levantar para ir ao banheiro
    - (0) Nenhuma no último mês
    - (1) Menos de uma vez/ semana
    - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
    - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  - (d) Não conseguiu respirar confortavelmente
    - (0) Nenhuma no último mês
    - (1) Menos de uma vez/ semana
    - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
    - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  - (e) Tossiu ou roncou forte
    - (0) Nenhuma no último mês
    - (1) Menos de uma vez/ semana
    - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
    - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  - (f) Sentiu muito frio
    - (0) Nenhuma no último mês
    - (1) Menos de uma vez/ semana
    - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
    - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  - (g) Sentiu muito calor

- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
- (h) Teve sonhos ruins
- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
- (i) Teve dor
- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
- (j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva \_\_\_\_\_
- 

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?
- (0) Muito boa
  - (1) Boa
  - (2) Ruim
  - (3) Muito ruim
7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?
- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?
- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?
- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
10. Você tem um(a) parceiro (esposo(a)) ou colega de quarto?
- (0) Não
  - (1) Parceiro ou colega, mas em outro quarto
  - (2) Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
  - (3) Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência no último mês você teve...

- (a) Ronco forte
- (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana



- (b) Longas paradas na respiração enquanto dormia
  - (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  
- (c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia
  - (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  
- (d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono
  - (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana
  
- (e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva \_\_\_\_\_
  - (0) Nenhuma no último mês
  - (1) Menos de uma vez/ semana
  - (2) 1 ou 2 vezes/ semana
  - (3) 3 ou mais vezes/ semana



**Anexo 3**  
**Questionário de Qualidade de Vida SF-12**  
**(Camelier, 2004)**

Código de Identificação

HC:

Enfermaria de TCTH (1º) ( 2º) Ambulatório do Hemocentro ( )      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1. Em geral, o(a) sr(a) diria que sua saúde é:

- (1) Excelente
- (2) Muito boa
- (3) Boa
- (4) Regular
- (5) Ruim

*As perguntas seguintes são sobre coisas que o(a) sr(a). faz na média, no seu dia a dia (dia típico/comum).*

2. O(a) sr(a) acha que sua saúde, agora, o dificulta de fazer algumas coisas do dia a dia, como por exemplo: atividades médias (como mover uma cadeira, fazer compras, limpar a casa, trocar de roupa) ?

- (1) Sim, dificulta muito
- (2) Sim, dificulta um pouco
- (3) Não, não dificulta de modo algum

3. O(a) sr(a) acha que sua saúde, agora, o dificulta de fazer algumas coisas do dia a dia, como por exemplo: subir três ou mais degraus de escada ?

- (1) Sim, dificulta muito
- (2) Sim, dificulta um pouco
- (3) Não, não dificulta de modo algum

4. Fez menos do que gostaria, por causa de sua saúde física ?

- (1) Sim
- (2) Não

5. Durante as últimas 4 semanas, o(a) Sr(a) teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou em suas atividades do dia a dia, como por exemplo: sentiu-se com dificuldade no trabalho ou em outras atividades, por causa de sua saúde física ?

- (1) Sim
- (2) Não

6. Durante as últimas 4 semanas, o(a) Sr(a) teve algum dos seguintes problemas, como por exemplo: Fez menos do que gostaria, por causa de problemas emocionais?

- (1) Sim

(2) Não

7. Durante as últimas 4 semanas, o(a) sr(a) teve algum dos seguintes problemas, como por exemplo: deixou de fazer seu trabalho ou outras atividades cuidadosamente, como de costume, por causa de problemas emocionais ?

- (1) Sim
- (2) Não

8. Durante as últimas 4 semanas, alguma dor atrapalhou seu trabalho normal (tanto o trabalho de casa como o de fora de casa) ?

- (1) Não, nem um pouco
- (2) Um pouco
- (3) Moderadamente
- (4) Bastante
- (5) Extremamente

*Estas questões são sobre como o(a) sr(a). se sente e como as coisas têm andado para o(a) sr(a)., durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor, dê a resposta que mais se assemelha à maneira como o(a) sr(a) vem se sentindo.*

9. Quanto tempo durante as últimas 4 semanas: o(a) sr(a) tem se sentido calmo e tranqüilo ?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nem um pouco do tempo

10. Quanto tempo durante as últimas 4 semanas: o(a) sr(a) teve bastante energia ?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nem um pouco do tempo

11. Quanto tempo durante as últimas 4 semanas: o(a) sr(a) sentiu-se desanimado e deprimido ?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Uma boa parte do tempo
- (4) Alguma parte do tempo
- (5) Uma pequena parte do tempo
- (6) Nem um pouco do tempo

12. Durante as últimas 4 semanas, em quanto do seu tempo a sua saúde ou problemas emocionais atrapalharam suas atividades sociais, tais como: visitar amigos, parentes, sair, etc ?

- (1) Todo o tempo
- (2) A maior parte do tempo
- (3) Alguma parte do tempo
- (4) Uma pequena parte do tempo
- (5) Nem um pouco do tempo



**Anexo 4**  
**Escala de Fadiga**  
**(Mota, 2008)**

FADIGA: “Sensação subjetiva (que você sente) de cansaço relacionada à doença ou ao seu tratamento, que interfere nas atividades usuais (do dia-a-dia)”

(SCHNEIDER; LOPES; FURTADO, 2008)

**Código de Identificação**

**HC:**

**Enfermaria de TCTH (1º) ( 2º) Ambulatório do Hemocentro ( ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_**

1. Durante o último mês, você sentiu fadiga? (0) Não (1) Sim
2. Como você descreveria a intensidade ou a magnitude da fadiga que você está sentindo agora?

Intensidade da Fadiga – Escala Visual Analógica  
(EVA)



(frente da escala)



(verso da escala)





## Anexo 5

### Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 13/12/10  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** N° 1001/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
**CAAE:** 0780.0.146.000-10

#### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “FATORES PREDITIVOS DE QUALIDADE DE SONO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Renata Furlani Cotrim

**INSTITUIÇÃO:** Hospital das Clínicas/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 13/10/2010

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 13/12/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

#### II - OBJETIVOS

Avaliar a qualidade de sono de pacientes portadores de câncer hematológico (linfomas, mielomas, leucemias) submetidos ao TCTH em três etapas do transplante: no momento da internação para a sua realização, imediatamente antes da alta hospitalar e 60 dias após a alta da enfermaria de transplante, no retorno ambulatorial.

#### III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo observacional de caráter longitudinal, descritivo e inferencial. Os sujeitos de estudo serão 80 pacientes internados para o TCTH no Hemocentro/HC/UNICAMP. Os critérios de inclusão e exclusão estão claros e as metodologias adequadas para atender os objetivos do estudo. Serão utilizados questionários, traduzidos e validados em português, para mensurar o nível de qualidade de sono (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh) e de qualidade de vida (Functional Assessment of Cancer Therapy -Bone Marrow Transplantation), bem como serão aplicados Questionário de Caracterização (aspectos sócio-econômicos, demográficos e clínicos), Diários de Sono e Escala de Fadiga.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem



restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e ~~descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou~~ (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de outubro de 2010.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## Anexo 6

### Emenda ao Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

<http://www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa/comite-de-etica-em-pesquisa>

Ofício CEP 679/2013  
Em 13/09/2013

Ilma. Sra.  
Enf. Renata Furlani Cotrim  
Pesquisadora Responsável

Ref. : “FATORES PREDITIVOS DE QUALIDADE DE SONO DE PACIENTES  
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS” –  
Parecer CEP 1001/2010.

Prezada Senhora,

Consideramos que houve um desvio de protocolo importante, pois foi apresentado aos participantes da pesquisa um novo instrumento, o qual não foi mencionado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todavia, considerando que não houve prejuízo aos participantes (o instrumento previsto foi substituído por outro mais simples e mais específico para o objetivo do estudo) e que foram mantidos e resguardados seus direitos no que se referem aos riscos, benefícios e garantia de anonimato, este Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) toma ciência e aprova, excepcionalmente, o desvio de protocolo ocorrido durante a coleta de dados do presente estudo.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

  
**Prof. Dra. Fátima Aparecida Böttcher Luiz**  
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br